Série

N° D'ORDRE

1123

THESE

PRESENTEE

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Djakouré Atoutou Léon

CYCLISATION D'ALCALOIDES INDOLIQUES DERIVES

DE LA

CORYNANTHEINE

-Obtention De Dérivés Du Yohimbane

-Passage Par Mercuration-Démercuration Du Type

Corynane Aux Types Hétéroyohimbane Et E-nor Yohimbane

Soutenue Le 22 Mai 1973 Devant La Commission D'Examen

MM FETIZON Président

LATTES

Mme SEYDEN-PENNE } Examinateurs

M GOUTAREL

Série

N° D'ORDRE

THESE

PRESENTEE

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Djakouré Atoutou Léon

CYCLISATION D'ALCALOIDES INDOLIQUES DERIVES

DE LA

CORYNANTHEINE

-Obtention De Dérivés Du Yohimbane

-Passage Par Mercuration-Démercuration Du Type

Corynane Aux Types Hétéroyohimbane Et E-nor Yohimbane

Soutenue Le 22 Mai 1973 Devant La Commission D'Examen

MM	FETIZON	Président
	LATTES	
Mme	SEYDEN-PENNE	Examinateurs
M	GOUTAREL	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur Marcel FETIZON

Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay,

qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider le jury de cette thèse,

A Monsieur Armand LATTES

Professeur à la Faculté des Sciences de Toulouse,

A Madame Jacqueline SEYDEN-PENNE

Maître de Recherche au Centre National de
la Recherche Scientifique,

A Monsieur Robert GOUTAREL

Directeur de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique,

qui ont accepté de juger ce
travail,

en hommage de profonde et respectueuse gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549212_0024

A Monsieur Maurice-Marie JANOT

Membre de l'Académie des Sciences
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles
au Centre National de la Recherche Scientifique,

qui m'a fait l'honneur de
m'accueillir dans son laboratoire
de Chimie des Substances
Naturelles,

En hommage de respectueuse et profonde
gratitude.

A Monsieur Robert GOUTAREL

Directeur de Recherche au Centre National de
la Recherche Scientifique,

qui m'a confié le sujet de cette
thèse et en a guidé personnellement
la réalisation sans jamais cesser
de me conseiller et de me faire
bénéficier de sa grande compétence
et de sa bienveillance,

En témoignage d'indéfectible attachement et
de profonde reconnaissance.

A Monsieur François-Xavier JARREAU

Maître de Recherche au Centre National de la
Recherche Scientifique,

qui a dirigé ce travail avec
beaucoup de bienveillance et
une grande compétence,

En témoignage de profonde reconnaissance et
de sincères remerciements.

Au Gouvernement de la Côte d'Ivoire

qui a généreusement consenti
au grand sacrifice financier qui
m'a permis de poursuivre et terminer
ce travail,

En témoignage de reconnaissance et de profonde
gratitude.

A mon père

A mes frères et soeurs

A mes enfants

A mes amis.

Avant-Propos

"..... C'est une des marques du génie scientifique, de l'Euréka d'Archimède à la pomme de Newton, que de savoir exploiter des faits ou des observations n'ayant en soi absolument rien de nouveau ni d'original."

J-L. BOURSIN
"Les structures du hasard"

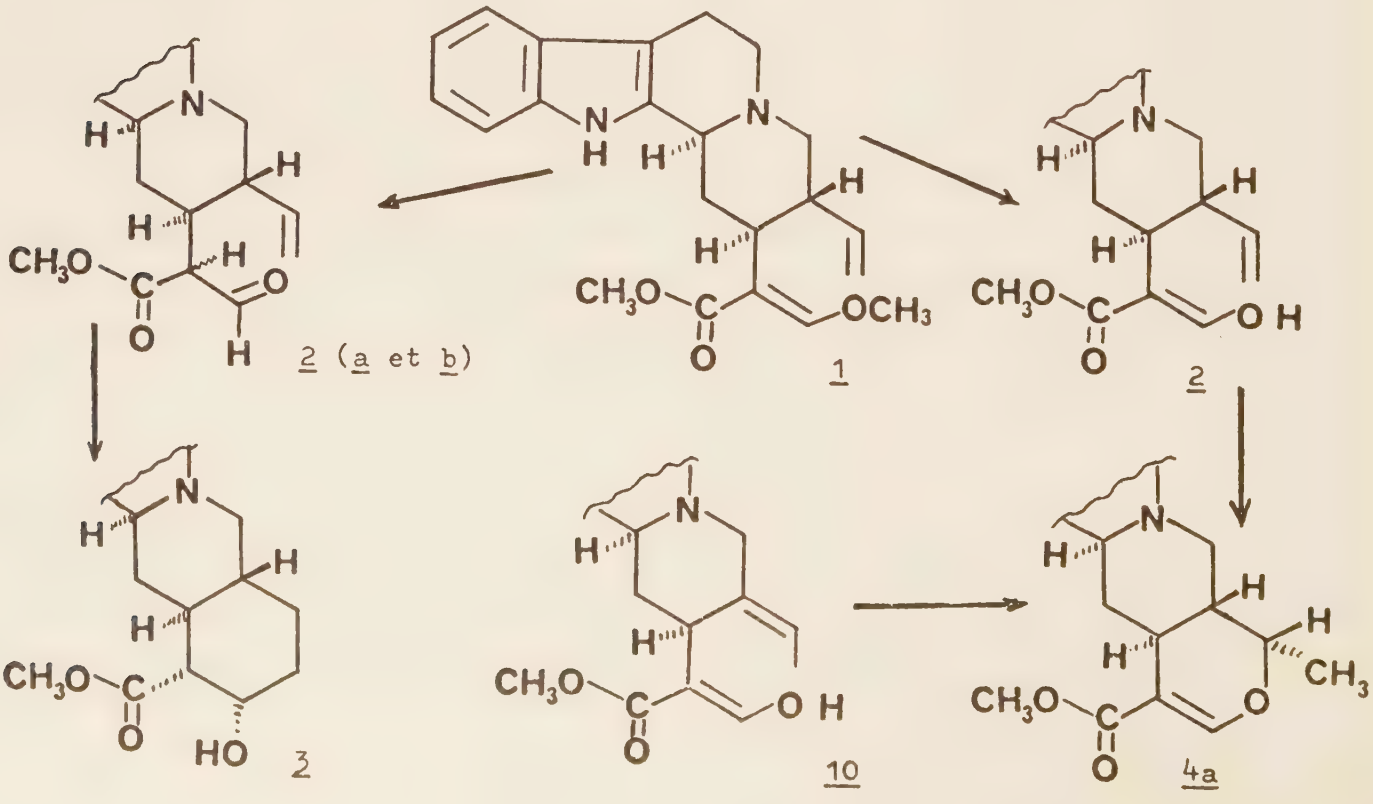
L'intérêt présenté par les substances naturelles réside, non seulement dans le fait qu'elles constituent une importante source à laquelle on a recours pour les besoins de la thérapeutique, mais aussi parce que leur analyse structurale offre, parfois, à la chimie organique d'immenses possibilités d'études mécanistiques dont les récents progrès, au cours des deux dernières décennies, ont considérablement marqué l'évolution de cette discipline. C'est dans le cadre de ces activités de recherche, plus particulièrement dans le domaine des alcaloïdes indoliques, auxquelles se consacrent diverses équipes dirigées par M.-M. JANOT et R. GOUTAREL à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, qu'il nous a été confié le sujet de cette thèse.

Issue de controverses multiples ayant pour causes la possibilité d'obtention du mélange cristallisé de deux produits possédant, l'un une chaîne latérale vinylique, l'autre un groupe éthyle, la structure de la corynanthéine avait été définitivement établie par M.-M. JANOT et

R. GOUTAREL, en 1951 (1). Ce composé naturel n'aurait pas exercé tant d'attractions si, à l'aspect purement structural de la question qui mobilisa tant d'efforts, ne s'étaient ajoutés des problèmes biogénétiques qui retiennent encore l'attention de nombreux chercheurs.

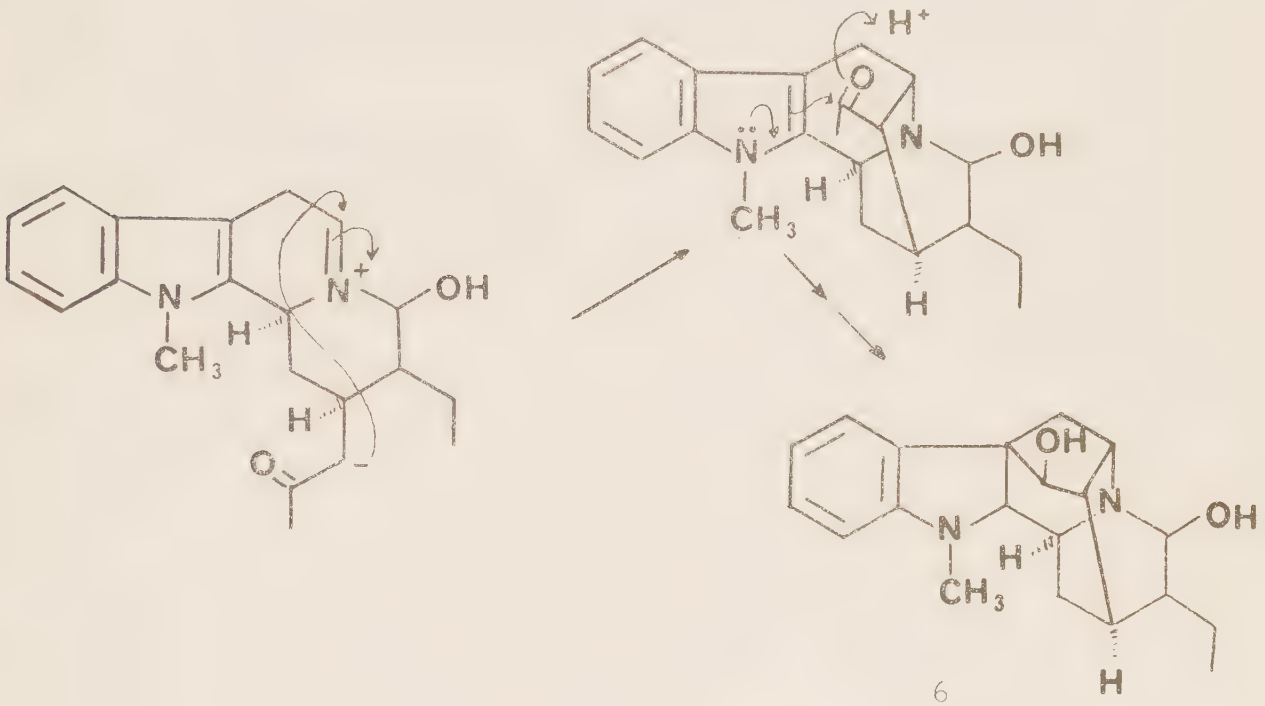
A la suite des travaux de Woodward (2) sur le processus biogénétique de l'élaboration des alcaloïdes indoliques, M.M. JANOT et R. GOUTAREL (1) (3), s'appuyant sur l'inter-relation devenue de plus en plus évidente entre les différents groupes d'alcaloïdes indoliques, émettent l'hypothèse ainsi résumée : la Corynanthéine 1, ou plutôt la déméthylcorynanthéine 2, sont les plaques tournantes de toute une série d'alcaloïdes indoliques, parmi lesquels la yohimbine 3 et la δ-yohimbine ou ajmalicine 4a figurent en tête d'une liste devenue trop longue pour être énumérée. Ils proposent alors le schéma hypothétique correspondant.

Bien que nombreux soient les travaux dont les conclusions semblent aller dans le sens de cette hypothèse (4) (5) (6) (7), ce qui reste admis depuis l'élaboration de la théorie terpénique de l'origine biogénétique du fragment non tryptaminique (8) (9), c'est que l'intermédiaire immédiat de la formation des hétéroyohimbanes 4a est la Geissoschizine 10. Notons que celle-ci ne diffère de la déméthyl corynanthéine 2 que par la position de la double liaison oléfinique de la chaîne latérale (10) (11).



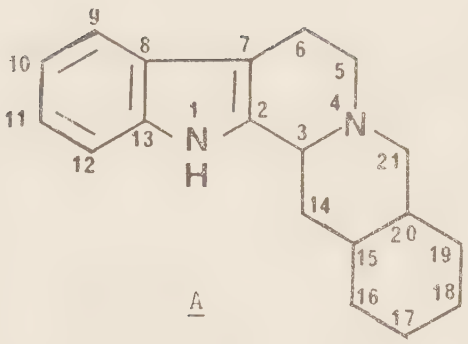
Ainsi, à mesure que le nombre et la variété des alcaloïdes indoliques de structure connue augmentent, il apparaît de plus en plus évident que les différents types structuraux dérivent de divers modes de cyclisation à partir d'intermédiaires naturels dans lesquels un ou plusieurs sites particuliers ont été spécifiquement activés (activation chimique ou enzymatique).

En tant que phénomènes naturels et sous catalyse enzymatique, de telles cyclisations sont spontanées ; mais il apparaît également clair que, par des techniques de laboratoire, il soit possible de reproduire certains systèmes naturels sur des substrats choisis.

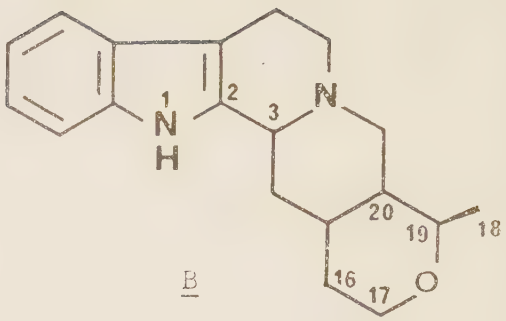


6

L'objectif de ce travail, réalisé sous la direction bienveillante de M. F-X. JARREAU, Maître de Recherche au C.N.R.S., est donc, d'une part, de rechercher de nouvelles possibilités de réactions chimiques pouvant revaloriser la corynanthéine, substance naturelle abondamment disponible, et d'autre part, examiner, à cette occasion, les possibilités de cyclisation de cette base ou plus particulièrement celles de déméthylcorynanthéine 2 en systèmes yohimbane A et hétéroyohimbane B. De telles transformations permettraient d'aboutir, secondairement, à des composés présentant des activités pharmacologiques intéressantes.



A



B

La numérotation des carbones est celle préconisée par LE MEN et TAYLOR (12).

Introduction

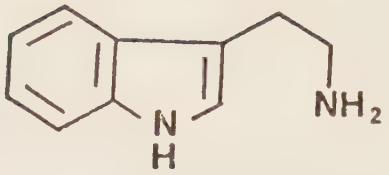
RAPPEL SUR LA BIOSYNTHESE DES ALCALOIDES INDOLIQUES

Parmi les diverses motivations qui ont progressivement conduit les chimistes à se doter de moyens d'investigations et de techniques d'analyse de plus en plus perfectionnées, le souci de mieux comprendre les processus à l'origine de l'élaboration des substances chimiques naturelles tient une place importante. Dans la plupart des domaines, celui des alcaloïdes indoliques en particulier, l'état actuel des connaissances, du point de vue de la biosynthèse, représente une somme d'acquisitions solides quasi définitivement établies.

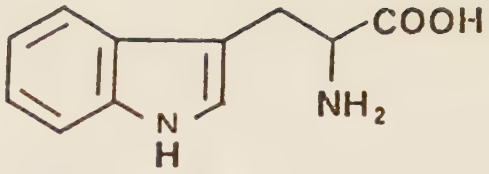
L'examen d'une structure indolique révèle, en effet, que celle-ci est constituée par deux parties dérivant, l'une de la tryptamine II ou du tryptophane I, l'autre d'une unité en C_9 ou C_{10}. Il est admis, à l'heure actuelle, que le processus d'unification de ces deux fragments est suivi de modifications secondaires caractéristiques des divers types structuraux qui en résultent.

I - BIOSYNTHESE DE LA PARTIE TRYPTAMINIQUE

La partie tryptaminique du squelette des alcaloïdes indoliques dérive du tryptophane I ou de la tryptamine II dont les origines biogénétiques sont maintenant établies avec certitudes (13, 14, 15).



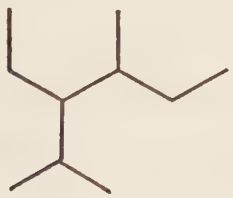
II



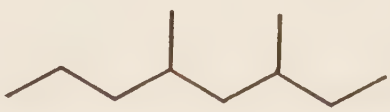
I

II - BIOSYNTHESE DE LA PARTIE NON TRYPTAMINIQUE

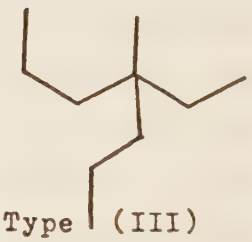
Le grand courant d'idées concernant la biogénèse du reste de la molécule indolique gravite principalement autour de quatre hypothèses dont les trois premières ne présentent, à l'heure actuelle, qu'un intérêt historique. Trois groupes principaux, résultant d'arrangements des 9 ou 10 atomes de carbone, définissent les trois types structuraux connus (Type I, II, III).



Type (I)



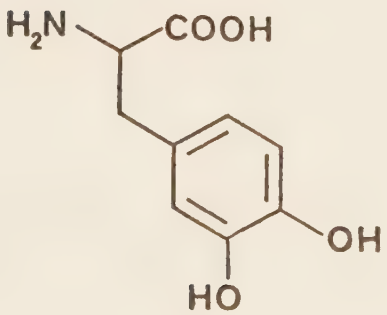
Type (II)



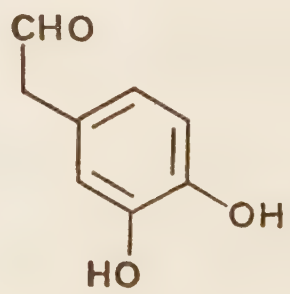
Type (III)

II - 1 - Hypothèse de WOODWARD

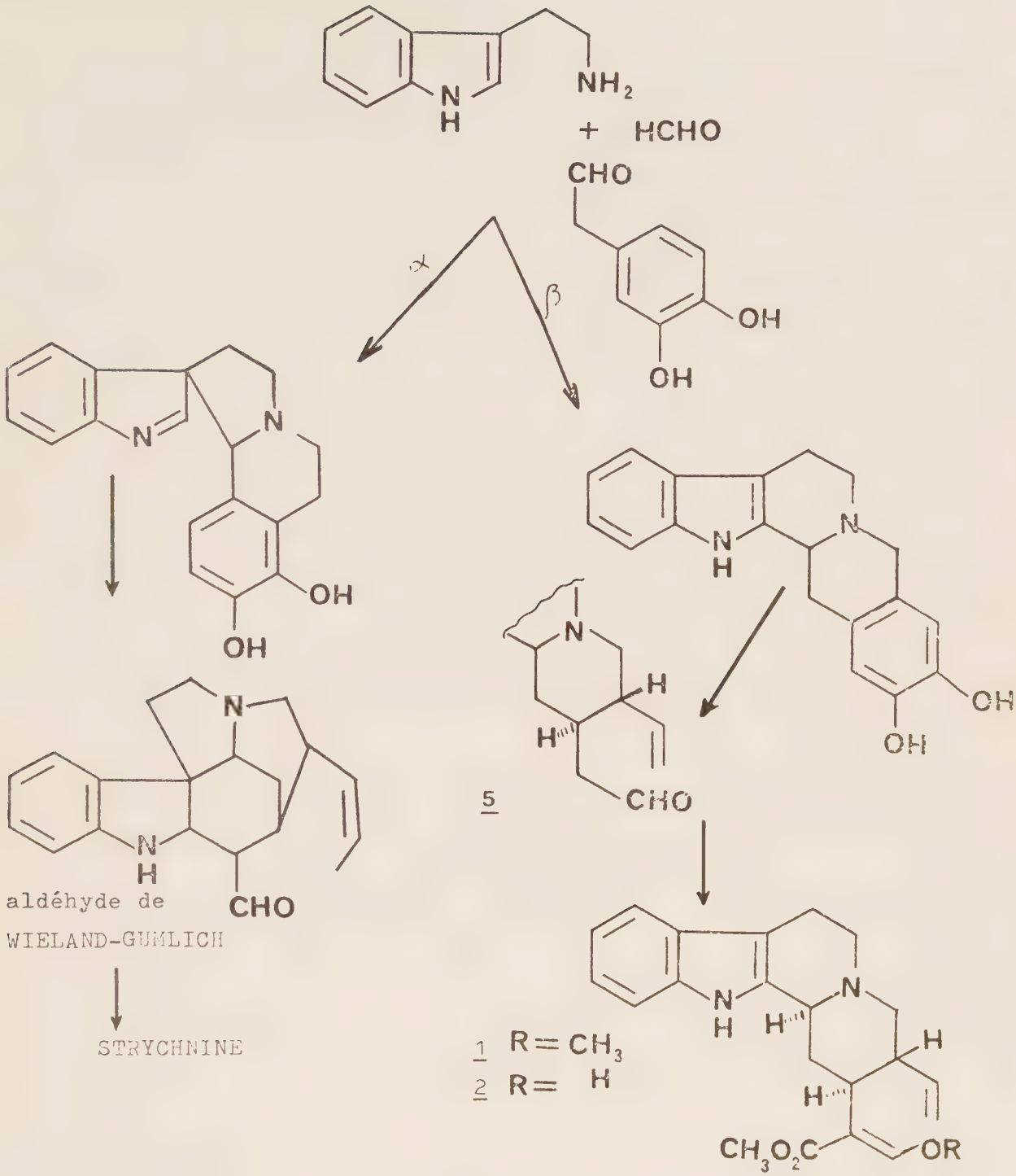
Complétant l'hypothèse de BARGER-HAHN (16), WOODWARD (2) avait introduit l'idée d'une fission ("Woodward fission") intervenant après condensation de la dihydroxyphénylalamine III, par l'intermédiaire de son dérivé aldéhydique IV, à la tryptamine selon le schéma ci-dessous.



III



IV



Cette condensation peut se faire de deux manières différentes :

- la voie α conduirait à l'aldéhyde de WIELAND-GUMLICH (Curacurine) pouvant elle-même mener à la strychnine et à d'autres alcaloïdes ;

- la voie β offrait une possibilité d'interprétation de la biogénèse des alcaloïdes indoliques du type (I) "Corynanthe".

En fait, M.M. JANOT et R. GOUTAREL (1) se sont servis d'un schéma analogue pour proposer une interprétation biogénétique de la formation de la Corynanthéine 1. Le Corynanthéal 2, résultant de l'ouverture du cycle aromatique (D.C.P.A.), peut conduire à la Corynanthéine 1 ou à son dérivé déméthylé 2, plaque tournante de toute une série d'alcaloïdes indoliques (Yohimbine, Serpentine, Quinine, etc ...).

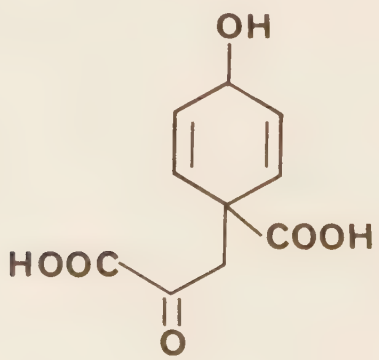
Les lacunes de l'hypothèse BARGER-HAHN-WOODWARD se traduisaient cependant par plusieurs questions délaissées sans réponses (4), notamment la stéréochimie 15 α de l'hydrogène qui se trouve être une constante dans les familles indoliques :

- l'origine du groupe carbométhoxyle en 16 ;

- l'origine exacte des alcaloïdes de l'Iboga (type II) et de l'Aspidosperma (type III) qu'il est difficile de relier à la dihydroxyphénylalamine.

II - 2 - Hypothèse préphénique

En 1959, WENKERT et BRINGI (4) avaient postulé en l'acide préphénique VII le précurseur de l'unité, en C_9 ou, éventuellement, en C_{10}. Cette hypothèse permettait, en fait, de lever la difficulté qu'on éprouvait à faire dériver les alcaloïdes du type II et III de la D.C.P.A., selon WOODWARD. Mais, par suite de la démonstration faite par plusieurs auteurs (17) (18, 19) que l'acide shikimique, précurseur de l'acide préphénique (15) n'intervenait que dans l'élaboration de la seule partie tryptaminique (origine biogénétique classique de la tryptamine II), la théorie préphénique a dû être abandonnée.



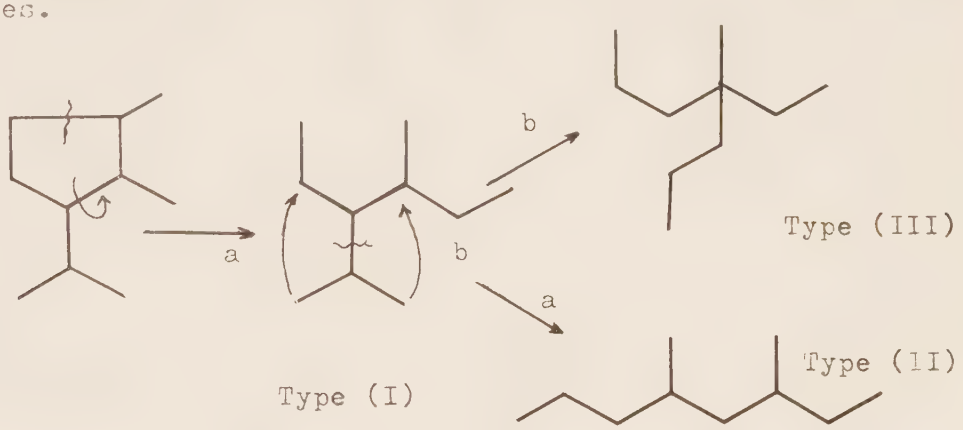
VII

II - 3 - Hypothèse acétylacétique

Elle est due à LEETE (20) qui, en 1962, l'avait formulée sur la base de quelques données expérimentales tirées de la biosynthèse de l'Ajmaline 6. L'unité C_9-C_{10} pourrait résulter d'une condensation de trois molécules d'acétylcoenzime A et d'une molécule de malonylcoenzime A. Comme les deux précédentes, cette hypothèse postulait l'intervention d'une unité en C_1 pour rendre compte du nombre de carbones, et comme celles-ci, elle perdit sa validité dès l'instant où l'apport de l'unité en C_1 avait été définitivement exclu (17, 18, 19).

II - 4 - Théorie terpénique

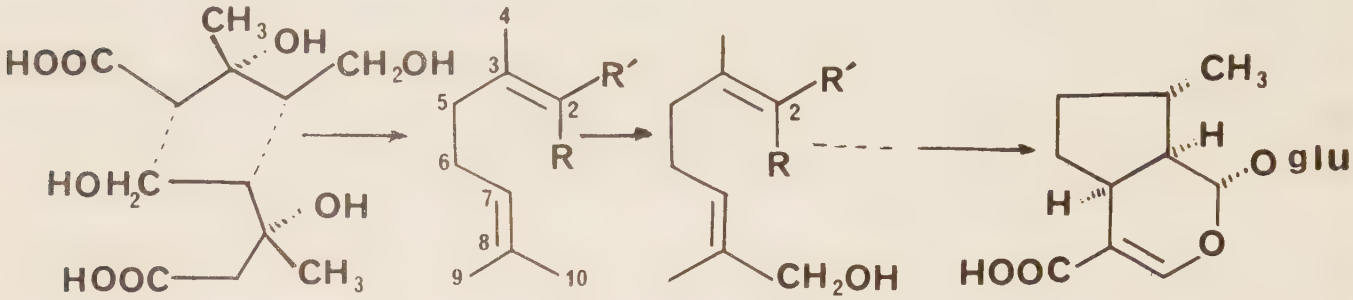
Indépendamment élaborée en 1961 par THOMAS (8) et en 1962 par WENKERT (17), la théorie établit une relation causale entre un monoterpène cyclopentanique et l'unité C_9-C_{10}. Le schéma ci-dessous montre le cheminement intellectuel permettant, à un stade déjà très avancé du schéma biogénétique, de passer du monotermène cyclopentanique aux différents enchaînements structuraux de la partie non tryptaminique des alcaloïdes indoliques.



A partir de divers supports expérimentaux (Vinca rosa, Rhazia stricta, Rauwolfia sergentina), de nombreuses confirmations ont permis de vérifier l'exactitude de cette hypothèse qui reste la seule valable à l'heure actuelle.

Il est maintenant établi que le passage de l'acide mévalonique VIII à la sécologanine IX, dont les ultimes transformations conduiront aux précurseurs les plus élaborés, met en jeu un long processus enzymatique. Au stade de l'unité mévalonique, un assemblage tête-à-queue de deux unités en C_5 (enchaînement isoprénique) conduit à deux isomères

syn et anti : le géraniol Xa et le nérol Xb. Hydrolysés en 10, ceux-ci sont transformés en désoxy-5 loganoside VIII dont l'évolution peut alors suivre deux cours différents :



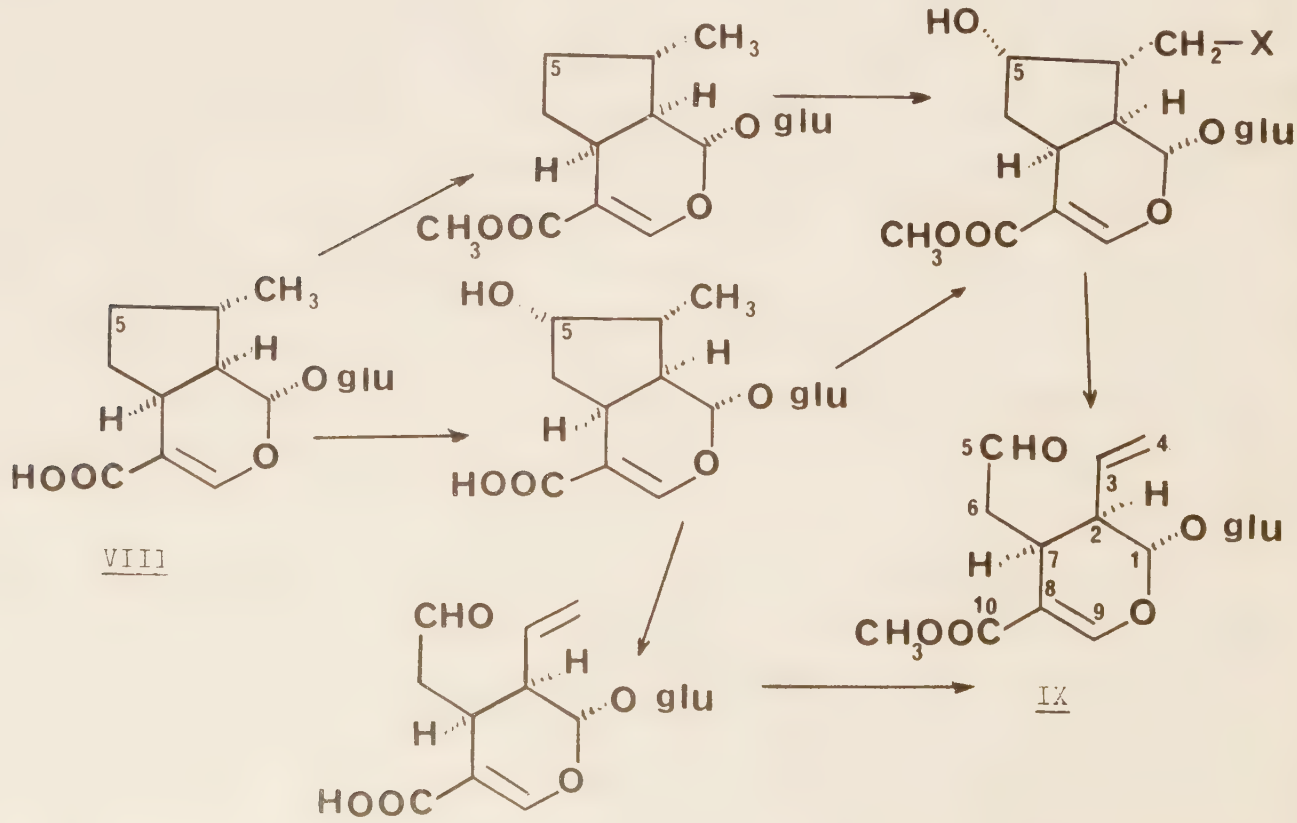
VIII

Xa R = H R' = CH_2OH géraniol

Xb R = CH_2OH R' = H nérol.

- BATTERSBY et coll. (21) admettent l'estérification de la fonction acide dans VIII comme précédant l'hydroxylation de la position 5.

- GUARNACCIA et coll. (22) adoptent une opinion inverse.

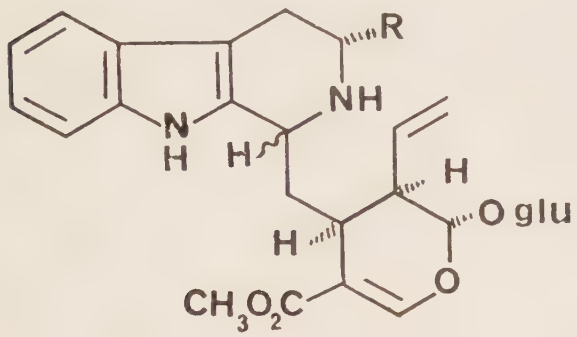


VIII

IX

Quoiqu'il en soit, le séco-loganoside qui en résulte semble être l'un des précurseurs les plus immédiats des alcaloïdes indoliques. On le trouve en effet tel quel à côté de ceux-ci, ou lié à des fragments tryptaminiques ou même à d'autres structures non indoliques.

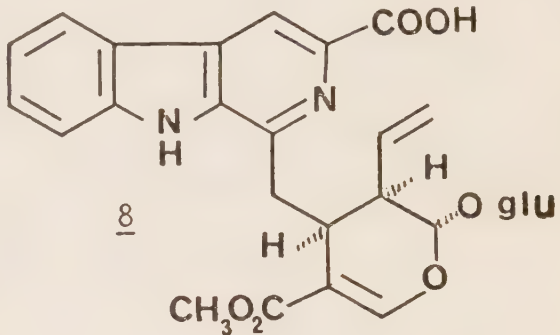
La découverte (34) (35) (36) du vincoside 7a (C_3-H_β) et de son épimère en 3, la strictosidine 7b, constitue une excellente épreuve matérielle du cheminement proposé par cette théorie ; elle concrétise l'idée que l'on avait du processus d'évolution dans les étapes ultimes. De plus, l'incorporation sélective par des plants de Catharanthus roseus, du vincoside tritié en 5 donnant naissance à des alcaloïdes de configuration C_3-H_α avec rétention du tritium, a conduit à faire admettre que l'inversion de configuration au niveau du carbone C-3 n'implique pas le carbone C-5.



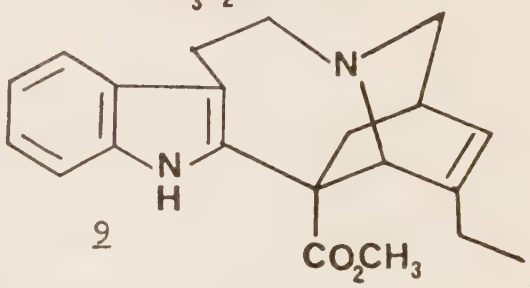
7a vincoside C_3-H_β R = H

7b strictosidine C_3-H_α R = H

7c carboxy-5α strictosidine $C_{-3}H_\alpha$ R = COOH



8



9

III - CONDENSATION DE LA PARTIE TRYPTAMINIQUE ET DE L'UNITE C_9-C_{10}

On savait, qu'à un certain stade du schéma biogénétique, une condensation entre partie tryptaminique et unité C_9-C_{10} intervenait pour conduire aux principaux types d'alcaloïdes connus. Il restait cependant à préciser si l'union avait lieu avec la tryptamine II ou le tryptophane I. La découverte récente de dérivés naturels comportant une fonction acide (37) (38) en position 5 (7c, 8) d'une part, le taux d'incorporation du tryptophane marqué nettement supérieur à celui de la tryptamine au cours de la biosynthèse de la Catharanthine 9 d'autre part, tendent à indiquer que la décarboxylation est postérieure à la condensation (39). L'intermédiaire qui en résulte peut évoluer de

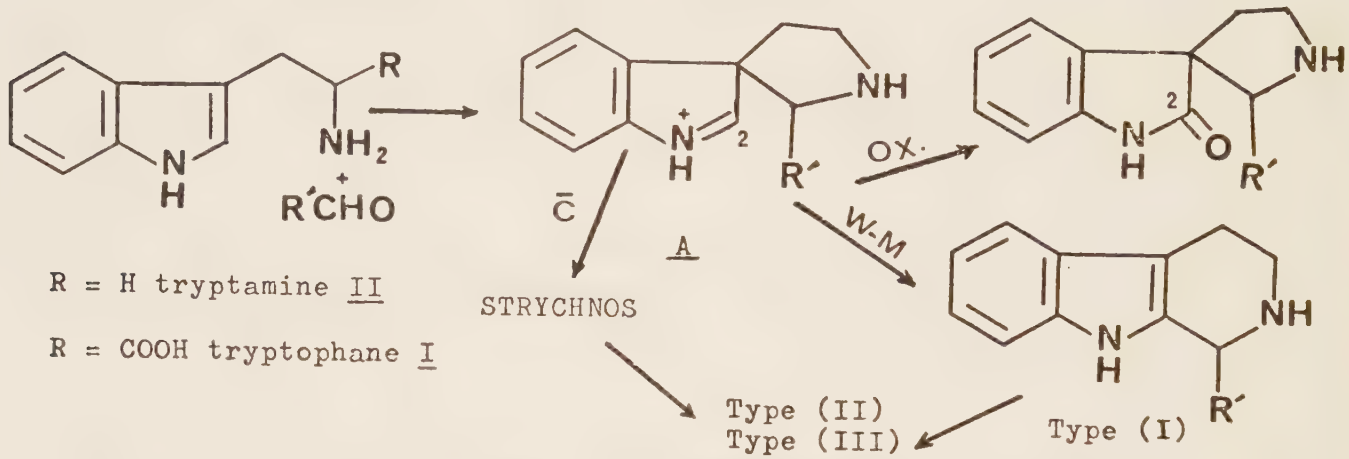
différentes façons :

- Le carbone-2 peut être l'objet d'une oxydation sélective conduisant aux alcaloïdes oxindoliques.

- L'attaque de ce même carbone par un carbanion formé dans la partie non tryptaminique conduit aux alcaloïdes du groupe de la Strychnine.

- Un réarrangement du type Wagner-Meerwein rend compte des structures des alcaloïdes du type I (Corynanthe).

- A partir de ces derniers, mais aussi éventuellement à partir du groupe de la Strychnine, il est possible d'obtenir les alcaloïdes du type de l'Iboga (II) (Ibogaïne, Voacangine, Catharanthine, etc ...) et du type de l'Aspidosperma (III) (Tabersonine).



R = H tryptamine II

R = COOH tryptophane I

IV - RELATION BIOGENETIQUE ENTRE LES DIVERSES SERIES D'ALCALOIDES INDOLIQUES

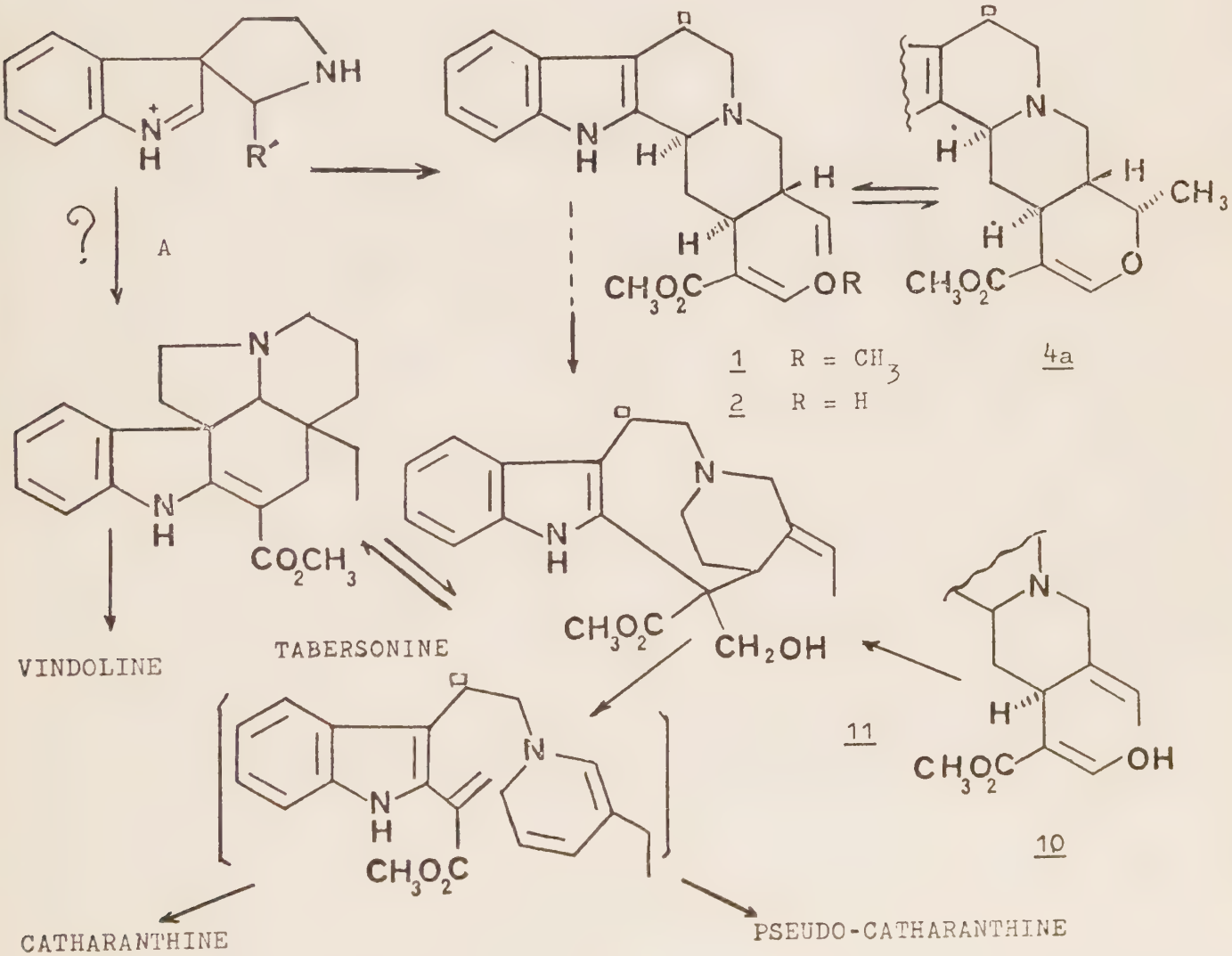
En plus du problème posé par l'origine de l'unité C_9-C_{10}, un autre aspect du mécanisme biogénétique, qui retient l'attention, concernait les filiations entre les divers types d'alcaloïdes indoliques. De nombreux travaux ont en effet permis d'établir qu'il existe des possibilités d'interconversion, non seulement à l'intérieur d'un même type, mais aussi d'un type à l'autre. A l'aide de jeunes plants de Catharanthus roseus, SCOTT (23) (24) (25) a montré l'apparition de toute une série de composés naturels allant du vincoside 7a à la Catharanthine 9 en passant par la Corynanthéine 1, la Geissoschizine 10 et la Stemmadénine 11. Des résultats analogues ont été obtenus par différents auteurs (26) (29). In vitro, SCOTT (27) (28) très récemment vient de confirmer ses premiers résultats (23) d'interconversion entre différents types (6), précédemment contestés par BROWN et coll. (30) (31).

De ces résultats un certain nombre de conclusions ont été tirées :

- la Stemmadénine 11 est un intermédiaire-clé pour les alcaloïdes du type Aspidosperma et Iboga ; la filiation biogénétique Stemmadénine ⟶ ⟶ Tabersonine ⟶ Catharanthine est démontrée.

- la Tabersonine est un précurseur pour les alcaloïdes du type Aspidosperma et Iboga, le passage Tabersonine ⟶ Catharanthine est irréversible.

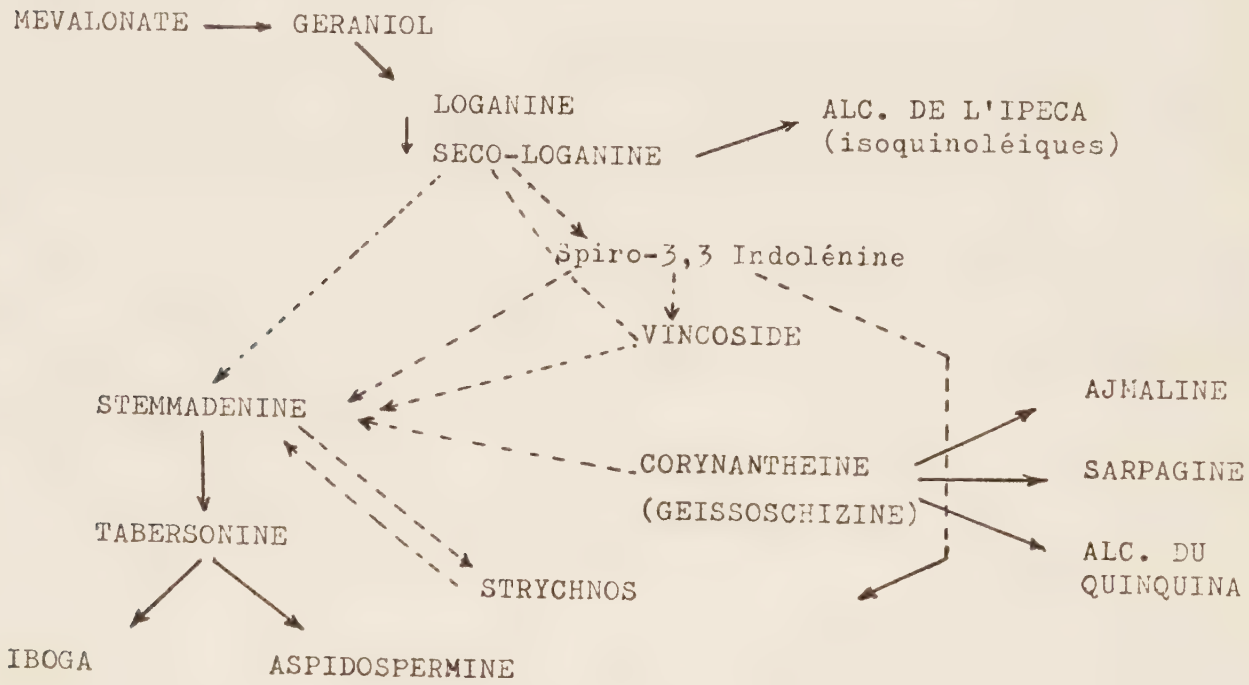
- si l'on admet que la Stemmadénine se forme à partir de la Corynanthéine 1, ou de la Geissoschizine 10, elle peut également être un intermédiaire spécifique dans la biosynthèse des alcaloïdes du Strychnos.



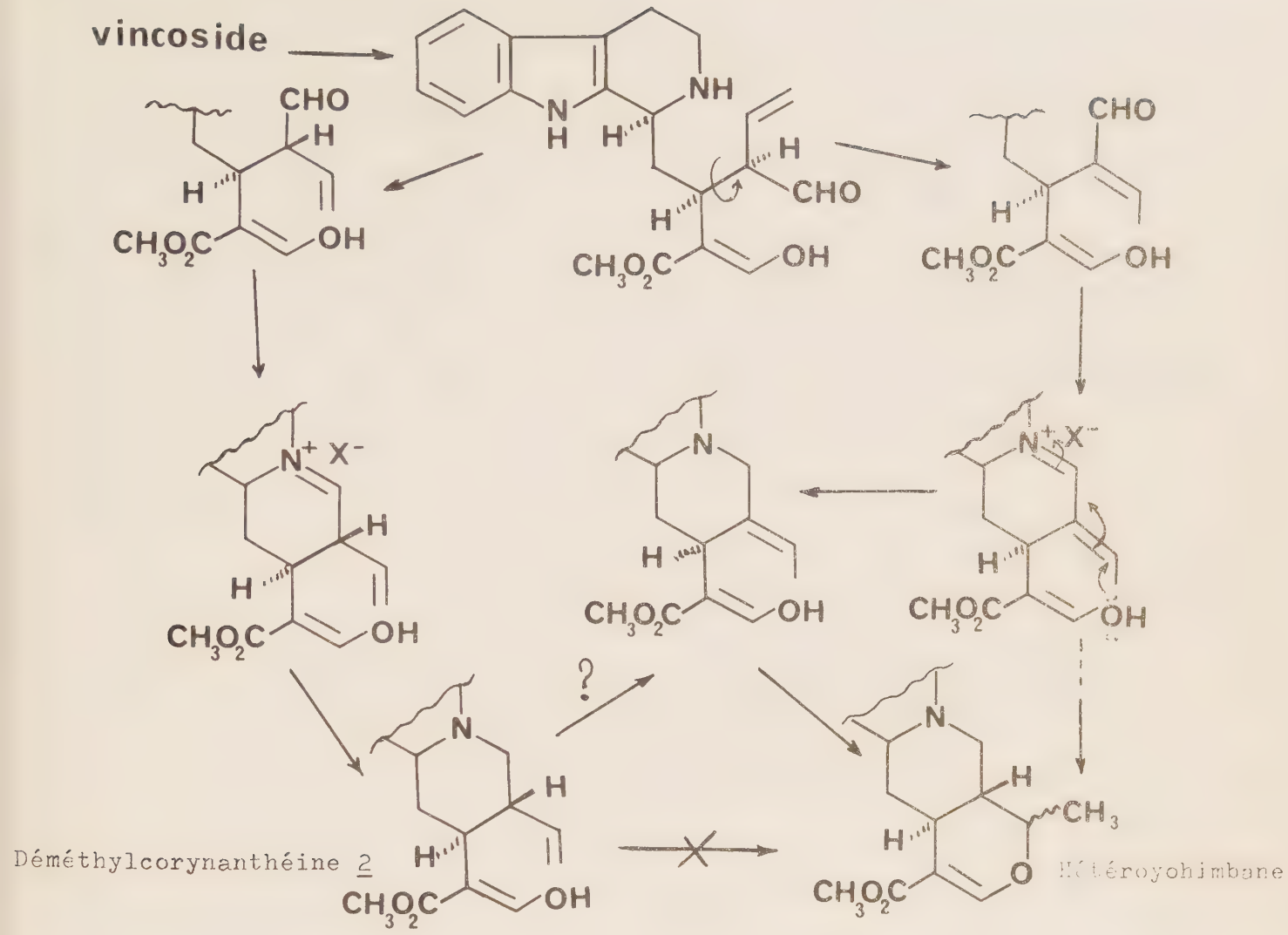
De même, des expériences d'incorporation du tryptophane marqué ont permis d'établir l'origine biogénétique des alcaloïdes de Cinchona. Il a été démontré que la quinine dérive de la Cinchonamine par l'intermédiaire du Corynanthéal 5 (26), ainsi que l'avaient pressenti R. GOUTAREL et coll. (32).

C O N C L U S I O N

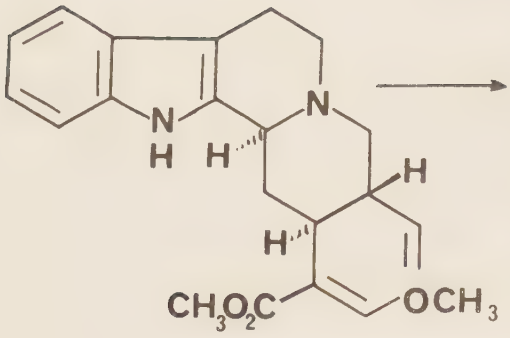
On peut résumer par le schéma de biosynthèse ci-dessous l'état actuel des connaissances sur le problème biogénétique et l'on est en droit de considérer, bien qu'il subsiste encore des points de détail à clarifier et à préciser, que la biosynthèse des alcaloïdes indoliques est à l'heure actuelle bien connue.



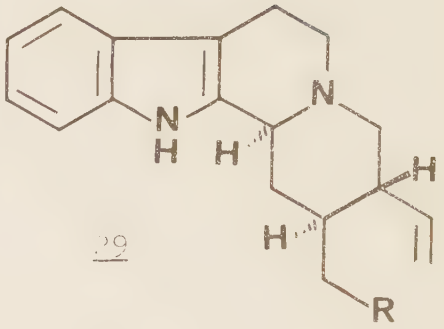
Bien que dans le schéma proposé par BATTERSBY et coll. (26), la biosynthèse des alcaloïdes du groupe de l'hétéroyohimbane exclue la Corynanthéine comme précurseur et fait intervenir la Geissoschizine 10 dont la double liaison peut être activée par la formation d'un ion immonium conjugué, on doit noter que, dans le schéma proposé par SCOTT et coll. (33), la Stemmadénine 11 est formée à partir de la déméthyl-corynanthéine 2, ce qui implique un passage par la Geissoschizine.



Il est donc vraisemblable, bien que cela n'ait pas été observé dans les conditions de BATTERSBY, que la Corynanthéine conduise aux hétéroyohimbanes par l'intermédiaire de sa forme activée qui est la Geissoschizine. Ceci justifie le travail que nous avons entrepris de préparer, par des méthodes chimiques, des hétéroyohimbines et yohimbines à partir de la Corynanthéine beaucoup plus facilement accessible que la Geissoschizine. Cette étude n'étant pas possible d'emblée sur la Corynanthéine, nous avons choisi de travailler sur ses dérivés plus simples : Corynanthéane 15, Corynanthéal 5, Corynanthéol 26, etc ... Mais un tel plan de travail présentait une contrainte essentielle : obtenir avec des rendements satisfaisants les matières premières nécessaires à notre étude, ce qui nous a conduits à reprendre le problème de la purification de la Corynanthéine elle-même et celui de sa dégradation, en particulier la préparation des "acides corynanthéiques"



1



29

5 R = CHO

13 R = CH_3

26 R = CH_2OH

27 R = COOH ; R = $COOCH_3$ 2

Le plan adopté pour exposer ce travail est le suivant :

I N T R O D U C T I O N

RAPPEL SUR LA BIOSYNTHESE DES ALCALOÏDES INDOLIQUES

I - BIOSYNTHESE DE LA PARTIE TRYPTAMINIQUE

II - BIOSYNTHESE DE LA PARTIE NON TRYPTAMINIQUE

II - 1 - Hypothèse de Woodward

II - 2 - Hypothèse préphénique

II - 3 - Hypothèse acétylacétique

II - 4 - Théorie terpénique.

III - CONDENSATION DE LA PARTIE TRYPTAMINIQUE ET DE L'UNITE C_9-C_{10}

IV - RELATIONS BIOGENETIQUES ENTRE LES DIVERSES SERIES D'ALCALOÏDES INDOLIQUES

C H A P I T R E I

I - LA CORYNANTHEINE

I - 1 - Rappel historique

I - 2 - Purification de la Corynanthéine

I - 3 - Séparation de la Corynanthéine et de la dihydrocorynanthéine

II - LES ACIDES CORYNANTHEIQUES : PREPARATION, DECARBOXYLATION

II - 1 - Résultats antérieurs

II - 2 - Résultats personnels

C H A P I T R E II

REACTIVITE PARTICULIERE DES ACIDES ACETALIQUES : OBTENTION D'UNE DECARBOMETHOXY-16 HYDROXY-19 YOHIMBINE. PREPARATION DES DERIVES DE LA CORYNANTHEINE

I - ETUDE STRUCTURALE

II - INTERPRETATION MECANISTIQUE

III - OBTENTION DU CORYNANTHEANE

III - 1 - Etude spectrographique de masse

IV - PREPARATION DU CORYNANTHEOL

V - ACIDE CORYNANTHEIQUE ET CORYNANTHOATE DE METHYLE

VI - OBTENTION DE LA DEMETHYLCORYNANTHEINE

C H A P I T R E III

FORMATION DU CYCLE E : CONSIDERATIONS GENERALES

I - CYCLISATION N'IMPLIQUANT PAS LA MODIFICATION PREALABLE DE LA CHAINE VINYLIQUE.

- Fonction carboxylique et autres dérivés

II - CYCLISATION APRES FONCTIONNALISATION DE LA CHAINE LATERALE VINYLIQUE : CONDENSATIONS INTRAMOLECULAIRES

III - AUTRES SCHEMAS REACTIONNELS

III - 1 - Cyclisation oléfine-époxyde

III - 2 - Cyclisation oléfines-ester méthylique en 18

IV - FONCTIONNALISATION DE LA CHAINE LATERALE VINYLIQUE

IV - 1 - Fonctionnalisation en 18

IV - 2 - Fonctionnalisation en 18-19

IV - 3 - Fonctionnalisation en 18-19

IV - 4 - Fonctionnalisation en 19

C H A P I T R E IV

OXYMERCURATION - DEMERCURATION EN SERIE CORYNANE

I - CARACTERES GENERAUX DE L'OXYMERCURATION

II - OXYMERCURATION - DEMERCURATION DU CORYNANTHEANE

III - OXYMERCURATION - DEMERCURATION DU CORYNANTHEOL : FORMATION D'ETHERS PYRANIQUES HETEROYOHIMBANES

IV - OXYMERCURATION - DEMERCURATION DU CORYNANTHOATE DE METHYLE ET DE L'ACIDE CORYNANTHEIQUE : FORMATION D'UN CYCLE E LACTONIQUE

- Structure et stéréochimie

V - OXYMERCURATION - DEMERCURATION DU CORYNANTHEAL : FORMATION DE CYCLE E PYRANOSIDE

V - 1 - Structure plane

V - 2 - Séparation et étude stéréochimique

V - 3 - Preuve chimique de la stéréochimie de 32c

V - 4 - Analyse des produits secondaires de la réaction d'oxymercuration du Corynanthéal

- Conclusion

VI - OXYMERCURATION DE LA DEMETHYLCORYNANTHEINE
SYNTHESE DE L'AJMALICINE ET DE L'EPI-19 AJMALICINE

VI - 1 - Oxymercuration dans le méthanol - H_2O-H^+
VI - 2 - Essai de cyclisation dans l'acide acétique

C H A P I T R E V

FORMATION D'UN SYSTEME abeo 18 (17⟶16) YOHIMBANE 71

I - ANALYSE FONCTIONNELLE

I - 1 - Etude spectrale
I - 2 - Preuves chimiques

C H A P I T R E VI

TENTATIVE D'INTERPRETATION MECANISTIQUE ET STEREOCHIMIQUE DES RESULTATS

I - CAS DU CORYNANTHEOL

II - CAS DU CORYNANTHEAL, DE L'ACIDE CORYNANTHOIQUE ET SON ESTER METHYLIQUE

III - CAS PARTICULIER : DEMETHYLCORYNANTHEINE

III - 1 - Hétéroyohimbanes
III - 2 - Système abeo 18 (17⟶16) Yohimbane

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE.

x x
x x x

Avant de commencer cet exposé, je voudrais remercier :

- Mademoiselle Bianca TCHOUBAR, Directeur de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique, qui m'a dirigé vers la Chimie des Substances Naturelles ;

- Le Professeur Cs. SZANTAY et ses collaborateurs de l'Ecole Polytechnique de Budapest, pour les fructueuses discussions que j'ai eues avec eux au début de cette thèse ;

- M. J. RENARD, Président Directeur de l'Omnium Chimique à Bruxelles et M. P. FOUCHET des Laboratoires Fouchet à Oudan, qui m'ont procuré les extraits alcaloïdiques utilisés au cours de ce travail ;

- Le Centre National de la Recherche Scientifique, qui m'a permis de mener ce travail jusqu'à son terme ;

- M. X. LUSINCHI, pour certaines suggestions intéressantes ;

- M. A. CAVE, pour m'avoir enseigné une technique de travail dans mes débuts de chercheur ;

- MM. DAT XUONG et G. LUKACS, pour l'amitié qu'ils m'ont toujours témoignée ;

- Mesdames L. ALLAIS et A. KORNPROBST du service de RMN, le service de la Microanalyse et de Spectrométrie de Masse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles.

Je voudrais également remercier M. DIAKOURE DON, à la Direction Régionale de l'Enseignement à ABIDJAN, le Médecin-Capitaine AHIMON des F.A.N.C.I. et le Docteur DJAKOURE Agré, à ABIDJAN, pour le précieux soutien matériel et moral qu'ils m'ont apporté durant ces longues années de travail.

Je tiens également à remercier tous mes camarades de laboratoire, et plus particulièrement :

M. F. FRAPPIER, Melle M. PAÏS, MM. J. MARCHAND et S. SARFATI, Melle J. THIERRY, MM. A. MONTAGNAC, J. BOIVIN et F. ROCCHIOCCIOLI, sans oublier M. PAULAT et M. DAVID,

qui m'ont apporté, à des titres divers, leur aide et leurs conseils.

Je remercie M. et Mme COSSON, pour le précieux concours qu'ils m'ont prêté dans la partie dactylographique de cette thèse.

Je n'oublierai pas de remercier tous les membres du service du Professeur M-M. JANOT de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette.

CHAPITRE I

I - LA CORYNANTHEINE

I - 1 - RAPPEL HISTORIQUE

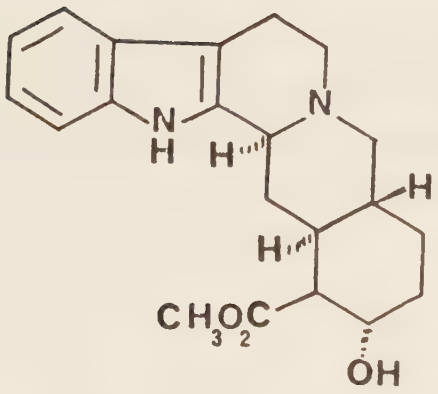
L'historique de la Corynanthéine 1 est intéressant à plus d'un titre et en particulier parce que les recherches sur son isolement et l'établissement de sa structure ont été faits dans notre laboratoire et ont pratiquement orienté celui-ci vers une spécialisation dans la chimie des alcaloïdes.

Le nom de Pseudo-Cinchona africana Aug. Chev. a été donné par Auguste CHEVALIER à une Rubiacée abondante en Côte d'Ivoire et qui est aujourd'hui confondue avec le Pausinystalia pachyceras K. SCHUM. Récoltées par A. CHEVALIER, les écorces de cette plante avaient été étudiées pour la première fois par le Professeur PERROT (40) et son collaborateur le Professeur GORIS qui en isolèrent la Corynanthine 15. Etant donné l'activité pharmacodynamique de cet alcaloïde, Ernest FOURNEAU (41), à l'Institut Pasteur, en prépara une certaine quantité et en fit une première étude chimique, aboutissant à la conclusion que cet alcaloïde est isomère de la Québrachine ou yohimbine 3. FOURNEAU, d'autre part, avait donné le nom de Corynanthéine au mélange d'alcaloïdes amorphes résiduel après séparation de la Corynanthine 15.

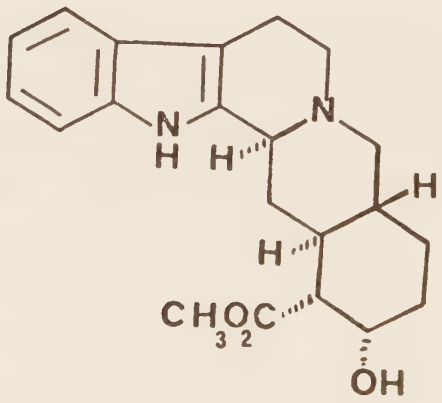
Quelques années après, KARRER et SALOMON (42) isolaient des résidus industriels d'extraction de la yohimbine 3 (provenant probablement du traitement des écorces du Pausinystalia yohimbe PIERRE syn. de Corynanthe yohimbe K. SCHUM.), un chlorhydrate d'alcaloïde cristallisé, soluble dans le chloroforme et auquel ils donnèrent le nom de chlorhydrate de Corynanthéine. Ils spécifiaient que la base correspondante était amorphe.

Raymond HAMET (43) ayant eu en main les deux échantillons (Corynanthéine amorphe de FOURNEAU (41) et chlorhydrate de Corynanthéine de KARRER (42)), prépara à partir du premier, un chlorhydrate soluble dans le chloroforme. D'autre part, il mit au point une méthode de préparation de la Corynanthine 15 et du chlorhydrate de Corynanthéine soluble dans le chloroforme à partir des écorces de P. africana. Par une étude comparative R. HAMET conclut à l'identité des trois chlorhydrates de Corynanthéine, la base correspondante étant toujours un alcaloïde amorphe.

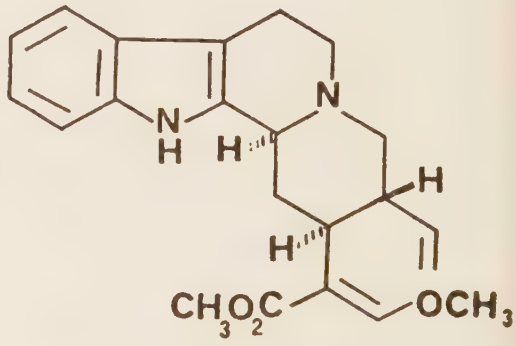
En 1936, JANOT et GOUTAREL (44) recevaient du pharmacien Colonel LAFFITE une certaine quantité d'écorces de Pseudo-Cinchona africana, récoltées à Abengourou (Côte d'Ivoire). Ayant isolé la Corynanthine, ils furent amenés à comparer les alcaloïdes amorphes résiduels à l'échantillon de Corynanthéine amorphe de FOURNEAU. Par diverses méthodes de purification, ils en isolèrent successivement la Corynanthéine cristallisée 1, la Corynanthéidine 12a et la Corynanthidine 15a identifiée plus



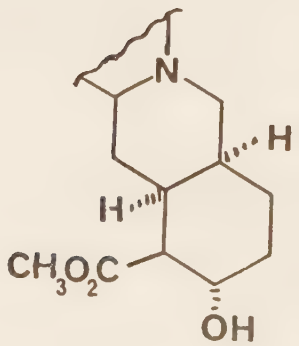
15



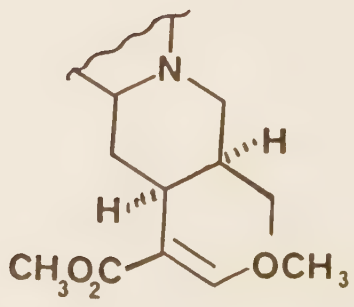
3



1



15a



12a

tard à l'α-yohimbine. Après avoir préparé une quantité importante de Corynanthéine, JANOT et GOUTAREL s'intéressèrent naturellement à l'établissement de sa structure. Ces travaux furent interrompus par la 2ème guerre mondiale, mais purent être repris en 1942 par R. GOUTAREL.

A partir d'une tonne d'écorces de P. africana, celui-ci prépara 5 kg de tartrate de Corynanthéine, 1 kg de picrate de Corynanthéidine, ainsi que plusieurs centaines de grammes de Corynanthidine.

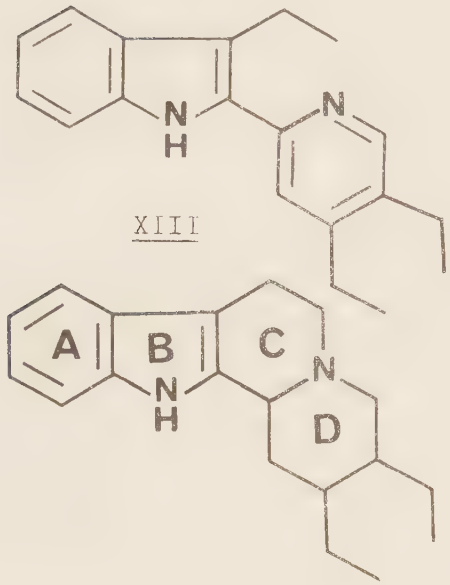
Les travaux de l'établissement de la structure de la Corynanthéine étaient déjà très avancés lorsque le Professeur KARRER vint à Paris, invité par la Société Chimique de France. Le Professeur JANOT lui demanda s'il était possible de comparer la Corynanthéine cristallisée à la Corynanthéine amorphe que cet éminent savant avait préparée avec SALOMON. Selon toute évidence, le produit de SALOMON n'existait plus à Zurich, mais le Professeur KARRER confia à Mme CHATTERJEE (45) une nouvelle étude concernant l'isolement et l'établissement de la structure de la Corynanthéine cristallisée qui fit l'objet d'une première publication.

Les travaux de KARRER incitèrent JANOT et GOUTAREL à établir une collaboration à Zurich avec le Professeur PRELOG, ce qui aboutit à la détermination reconnue aujourd'hui exacte de la structure de cet alcaloïde.

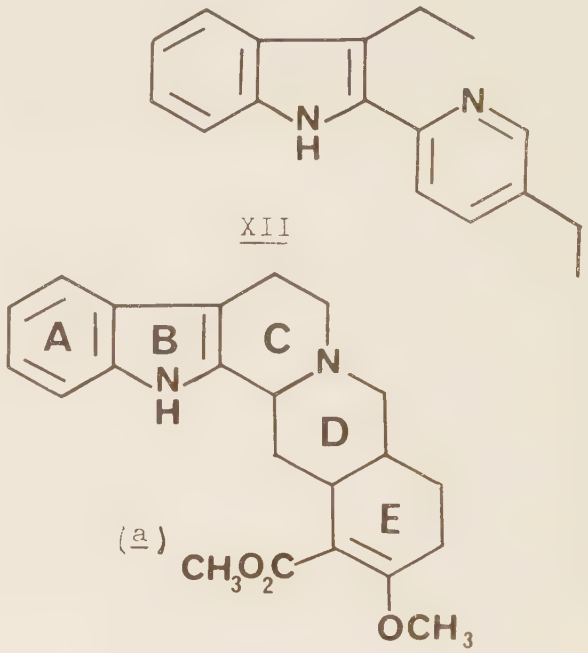
Une controverse s'établit alors entre les deux groupes de chercheurs, dont l'origine était la mise en évidence par KARRER (46) d'un groupe $C\text{-}CH_3$ caractérisé par la méthode de KHUN-ROTH, alors que JANOT, GOUTAREL et PRELOG (47) avaient montré la présence d'une chaîne vinylique par la méthode de DOEUVRE. En fait, on s'aperçut bientôt que la Corynanthéine pouvait être accompagnée de quantité plus ou moins importante de dihydrocorynanthéine 12 donnant une réaction de KHUN-ROTH positive. Une première méthode de séparation des deux bases par distribution à contre-courant était alors mise au point par JANOT, GOUTAREL et PRELOG (48), suivie bientôt par une autre décrite par KARRER, basée sur une chromatographie sur échangeur d'ions.

L'établissement de la structure peut être résumé comme suit : la déshydrogénation séléniée de la Corynanthéine 1 conduit à la déséthylcoryline XII (49a) et à la Coryline XIII (49b), cette dernière étant

identique à l'Alstyrine XIII précédemment obtenue par SHARP (50), à partir de l'Alstonine et à la Corynanthyrine XIII décrite par KARRER et coll. (51) en 1950.

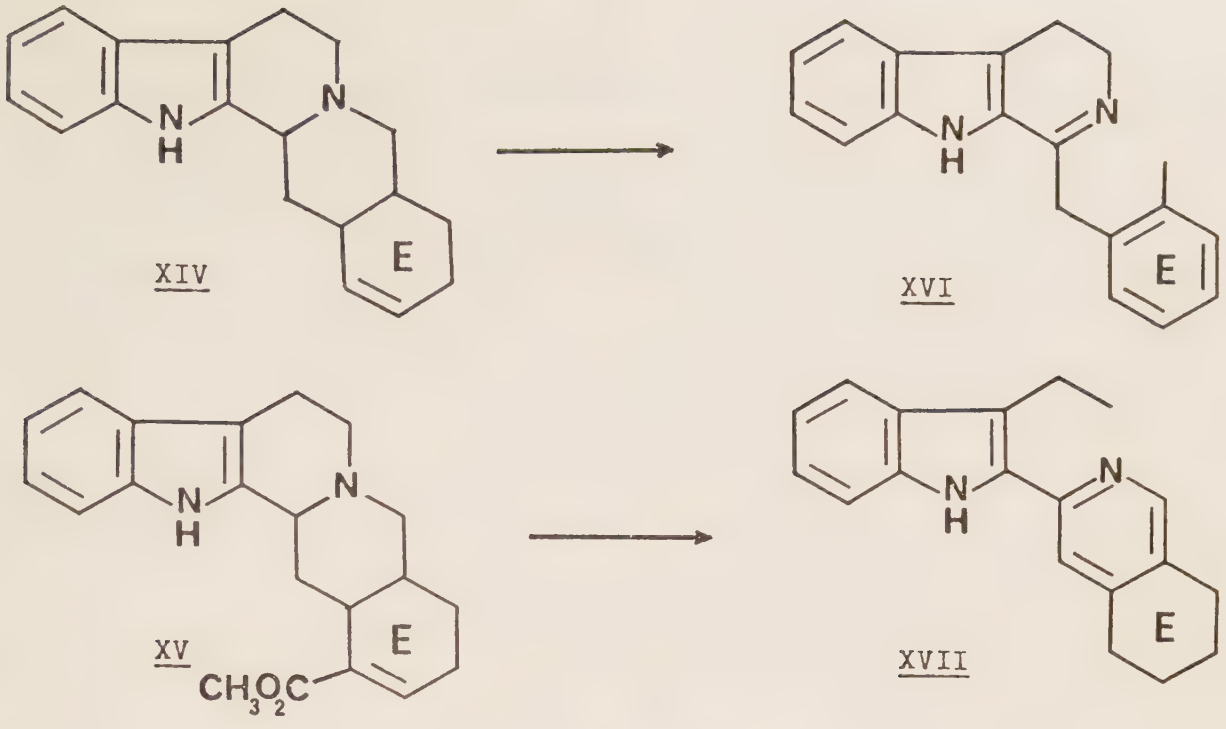


XIII



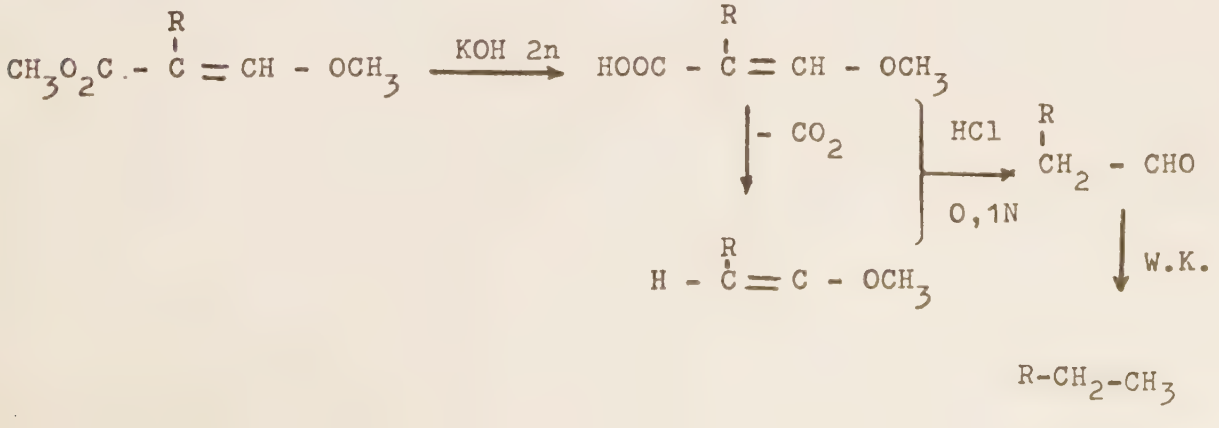
XII

La conclusion en était que, selon toute vraisemblance, la Corynanthéine, de formule brute $C_{22}H_{26}O_3N_2$, possède une structure tétracyclique comportant les cycles A, B, C et D, ce dernier étant porteur de deux chaînes à deux atomes de carbone sur lesquels pouvaient être éventuellement fixés les groupements fonctionnels $COOCH_3$, OCH_3 et deux doubles liaisons. Cette hypothèse de travail était différente de celle postulée par KARRER et ENSLIN (6), selon laquelle la Corynanthéine serait un alcaloïde pentacyclique (a) du type de la Yohimbine. On sait que les alcaloïdes de ce type conduisent à des produits de déshydrogénation séléniée dont l'ensemble établit la structure pentacyclique de la Yohimbine. Mais il apparaît impossible, à partir de cette structure a, d'obtenir un produit de déshydrogénation résultant d'une rupture carbone-carbone du cycle E (52). En effet, la déshydrogénation séléniée de l'apocorynanthol XIV et de l'apoyohimbine XV n'aboutit pas à l'ouverture du cycle E, mais à des dérivés dans lesquels ce cycle est, soit aromatisé XVI, soit saturé XVII.



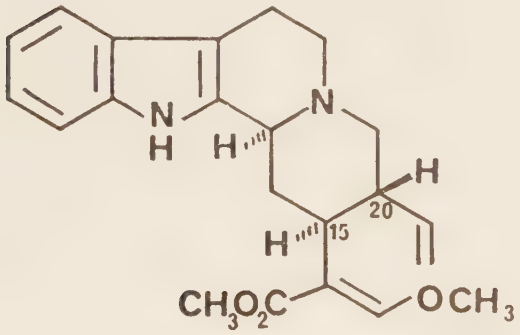
Tenant compte des divers résultats expérimentaux et des conclusions formelles qu'ils pouvaient en tirer, M.-M. JANOT et R. GOUTAREL établissaient avec certitude que la Corynanthéine possède une structure tétracyclique portant une chaîne latérale vinylique et dans laquelle existent deux groupements O-CH_3. L'un de ces groupements méthoxyles doit être considéré comme l'éther d'un aldéhyde sous forme énolique, et l'autre sous forme d'ester carbométhoxyle impliqué dans une conjugaison avec la double liaison énolique (UV_{max} : 250 nm Logε = 4,3).

L'ensemble des réactions ayant conduit à ces conclusions peut être brièvement ainsi schématisé :

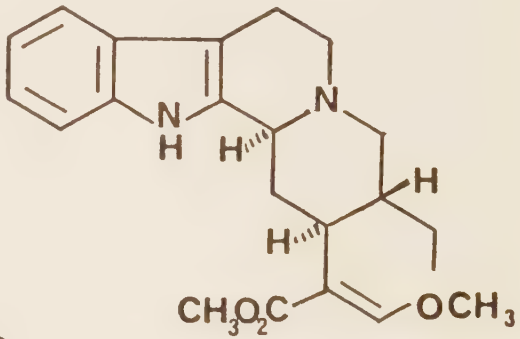


A partir des différents fragments, les auteurs reconstituaient le squelette de la molécule. La position des groupements fonctionnels oxygénés était déduite de la constitution de la déséthylalstyrine XII, l'élimination d'un groupe éthyle rattaché au carbone-15 pouvant s'expliquer par la présence de groupes oxygénés. Il en résultait que la chaîne oléfinique était liée au carbone-20, ce qui permit de proposer la formule définitive de la Corynanthéine 1 et du coup celle de son dérivé saturé la dihydrocorynanthéine 12.

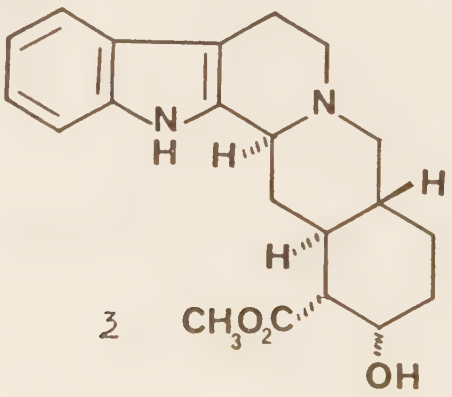
Les études stéréochimiques de cette structure plane ont rapidement progressé dès l'instant où l'orientation de l'hydrogène en position 3 dans la Yohimbine 3 avait été déterminée (53) comme étant α ; cette stéréochimie est la même que dans la Corynanthéine. Différents auteurs ont contribué à cette étude stéréochimique en effectuant soit des corrélations avec des composés connus (54) (55) (56), soit des synthèses totales (58) ou partielles (57). Depuis les travaux de WEISBACH et coll. (54) établissant, d'après une étude de RMN, la stéréochimie trans éthylénique du carbone-17 dans les composés de cette famille, il ne subsiste plus de controverses sur la structure de la Corynanthéine 1 qui devient, après la Yohimbine 3, un autre composé de référence dans la connaissance des structures des bases indoliques apparentées (56).



1



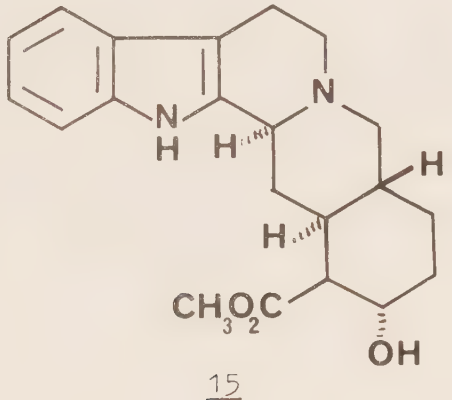
12



3

I - 2 - PURIFICATION DE LA CORYNANTHEINE

Récupéré des résidus industriels lors de l'extraction de la Corynanthine 15, le résidu pulvérulent renfermant la Corynanthéine 1 et la dihydrocorynanthéine12 est d'abord transformé en tartrates d'alcaloïdes selon le procédé décrit par les auteurs précédents (1). La méthode de purification consiste en plusieurs lavages successifs à l'éthanol bouillant, qui débarassent les tartrates des autres impuretés. Le retour aux bases libres se fait simplement à froid par alcalinisation des sels préalablement dissous dans l'eau bouillante.



15

La technique de recristallisation successive jusqu'à point de fusion constant a vraisemblablement permis à M.M. JANOT et R. GOUTARNL de travailler sur des échantillons très enrichis en Corynanthéine, lors de leurs travaux de détermination de structure (49) (1) ; l'identité des constantes physiques pour ce composé avant et après la séparation des bases par contre-courant (48) en étant une preuve. D'autre part, la réaction de KUHN-ROTH négative atteste bien ce haut degré de pureté chimique. Il est difficile cependant d'obtenir une grande quantité de substance dont la pureté soit garantie par recristallisation successive.

I - 3 - SEPARATION DE LA CORYNANTHEINE 1 ET DE LA DIHYDROCORYNANTHEINE 12

I - 3 - 1 - Technique du contre-courant. Craig

Dès l'apparition des méthodes fines d'analyse immédiate (chromatographie sur papier, RMN), on s'était très vite rendu compte que la Corynanthéine en tant que substance naturelle, était en réalité mélangée à une autre, la dihydrocorynanthéine 12 avec laquelle elle cristallisait, aussi bien sous forme de bases libres et de sels (tartrates, chlorhydrates, etc ...). C'est ainsi qu'au terme de la longue polémique qui avait déjà marqué l'établissement de la structure de cet alcaloïde, R. GOUTAREL, M.M. JANOT et R. MIRZA (48) ont développé un procédé de séparation des deux dérivés naturels utilisant la technique du contre-courant dite méthode de Craig.

• Principe - Une solution éthérée de Corynanthéine et de dihydrocorynanthéine est épuisée par lavage "en cascade" avec 21 litres d'une phase aqueuse tamponnée à pH 4,1. Après un nombre suffisant de transferts par lavage de la solution aqueuse avec de l'éther préalablement saturé par le tampon, on obtient des fractions éthérées contenant uniquement de la Corynanthéine 1 pure, la dihydrocorynanthéine 12 restant dans la phase stationnaire (solution aqueuse).

$$PK_{A_{Corynanthéine}} = 6,65 \qquad PK_{A_{dihydrocorynanthéine}} = 7,17$$

Appliquée à 20 g de bases brutes, cette méthode nous a permis de réaliser les opérations traduites sur le tableau ci-dessous et de tracer la courbe de répartition correspondante •

Ainsi que le montre la figure 1, on peut distinguer deux zones : celle correspondant aux transferts 1 - 11 est une zone où apparaissent les impuretés. Les transferts 12 - 29 délimitent la zone ne contenant que de la Corynanthéine pure, soit un total de 7 g environ.

Nº de transfert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Poids mg	117	107	38	37	29	26	30	39	51	79	131	169	193	175	225
Nº de transfert	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	
Poids mg	277	267	420	307	560	530	570	570	635	614	509	625	610	639	

TABLEAU I

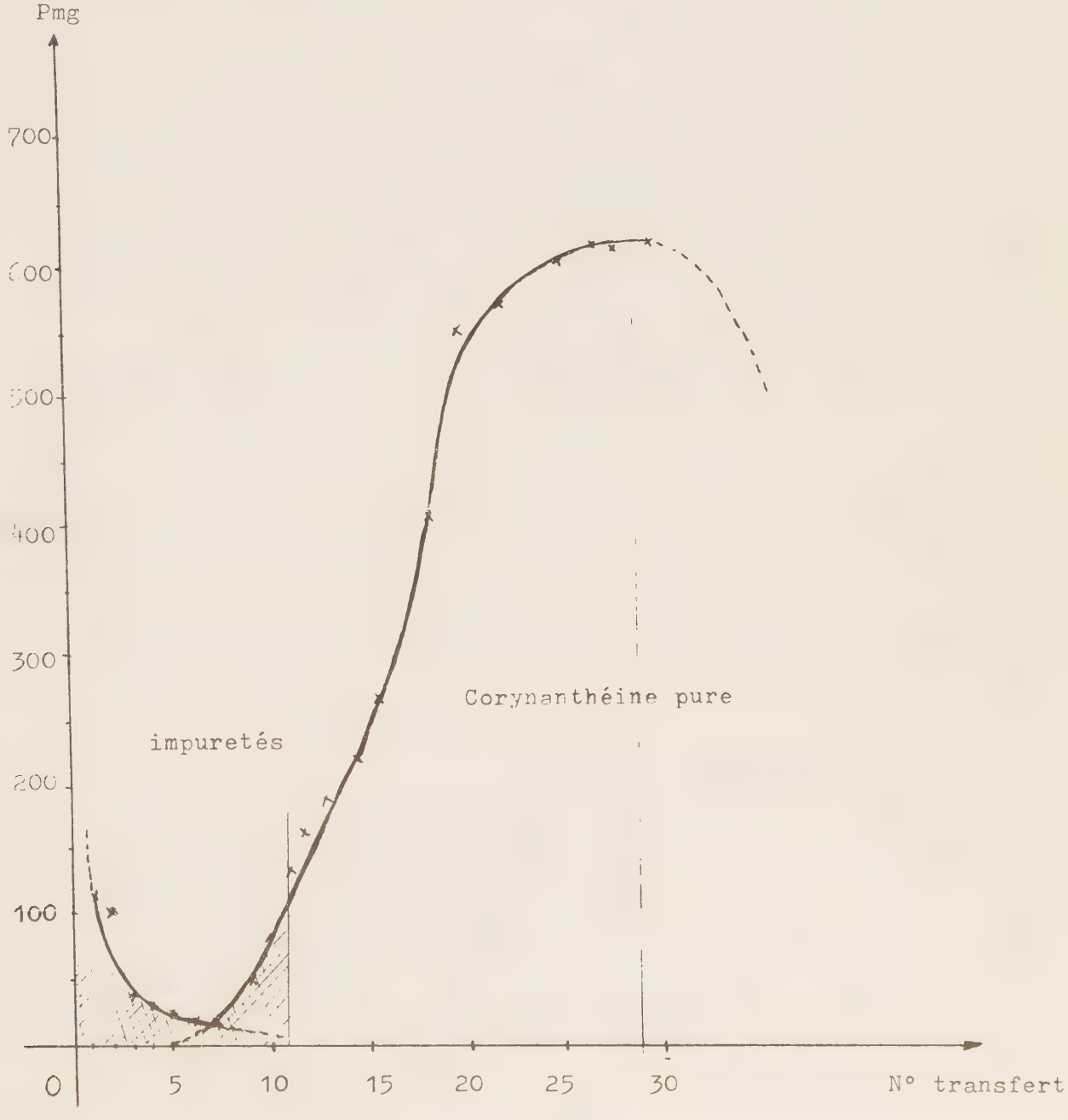


FIGURE I

I - 3 - 1 - 1 - Extraction de la solution tampon

Après 30 transferts, la solution tampon des 21 flacons est extraite suivant une certaine répartition. Les résidus séchés analysés par CCM et RMN permettent de constater les résultats suivants :

- phase stationnaire 1 - 11 : 6 g de dihydrocorynanthéine pure 12
- " " 12 - 21 : 7 g de mélange de corynanthéine 1 et de dihydrocorynanthéine dans le rapport 3 - 1.

I - 3 - 1 - 2 - Avantages de la méthode :

L'efficacité de la méthode est indéniable en ce qui concerne la pureté des produits obtenus ; les vérifications faites à l'aide des moyens modernes d'analyse sont parfaitement concluantes.

I - 3 - 1 - 3 - Inconvénients :

Malgré sa grande capacité de résolution, le procédé reste très long et demande au moins 15 jours à un chercheur pour traiter 20 g de bases. C'est une méthode trop laborieuse qui n'est certainement pas adaptée à un but préparatif. D'autre part, l'usage de l'appareil automatique de contre-courant n'a pas permis de résoudre efficacement le problème car, à la limite des concentrations exigées, le citrate utilisé précipite dans les tubes.

I - 3 - 2 - Technique personnelle

A l'époque où ce travail a été entrepris, le seul moyen disponible de séparation de la Corynanthéine 1 et de la dihydrocorynanthéine 12 était donc le procédé par contre-courant décrit au paragraphe précédent. Mais les difficultés soulevées par l'emploi de cette méthode et la nécessité pour nous de disposer d'une quantité importante de matière, nous ont amenés à rechercher d'autres possibilités de séparation.

I - 3 - 2 - 1 - Meilleure purification des tartrates : les tartrates préparés selon le procédé habituel ont été purifiés par une technique utilisant le mélange H_2O - acétone dans une proportion bien déterminée - le retour aux bases se fait comme précédemment décrit (1).

I - 3 - 2 - 2 - Chromatographie

Ayant remarqué qu'une plaque de silice neutre, éluée du Cl_2CH_2 + 4% MeOH, permettait une meilleure séparation des deux taches correspondant aux deux bases du mélange, contrairement aux plaques alcalines jusque-là employées, l'idée de transposer sur une colonne de chromatographie nous a paru fort séduisante. Une telle tentative de séparation par chromatographie avait été en effet effectuée par AUTREY et coll. (57) sur un mélange déjà très enrichi en Corynanthéine (pureté 85%) par une opération de contre-courant. Mais le résultat de cette séparation sur colonne d'alumine peut être considéré comme insignifiant, la pureté de la Corynanthéine ainsi obtenue n'étant que de 95%.

Pour risquer le moins possible de dégrader les bases par un contact trop prolongé avec le support, nous avons choisi le florisil 60 - 100 Mesh comme adsorbant.

Les résultats des premiers essais avaient été si concluants que le procédé avait été immédiatement appliqué à un poids de substance plus élevé dans les conditions ci-dessous :

Poids du support = 30 fois le poids des bases à purifier = 30 g

Fractions	Eluant	Volume	Poids	Remarques
1 - 8	Cl_2CH_2	10 litres	négligeable	mélange de graisses
9 - 22	Cl_2CH_2	15 litres	0,700 g	mélange de 2 produits
23 - 38	Cl_2CH_2	15 litres	3,8 g	mélange de 2 produits
39	Cl_2CH_2+5% MeOH	1 litre	0,300 g	Corynanthéine pratiquement pure
40 - 59	Cl_2CH_2+0,5-1% MeOH	20 litres	14 g	Corynanthéine pure
60 - 85	Cl_2CH_2+2-3% MeOH	20 litres	6 g	mélange
86	Cl_2CH_2+3-5% MeOH	1 litre	0,400 g	dihydrocorynanthéine pratiquement pure
87 - 90	"	15 litres	6 g	dihydrocorynanthéine pure.

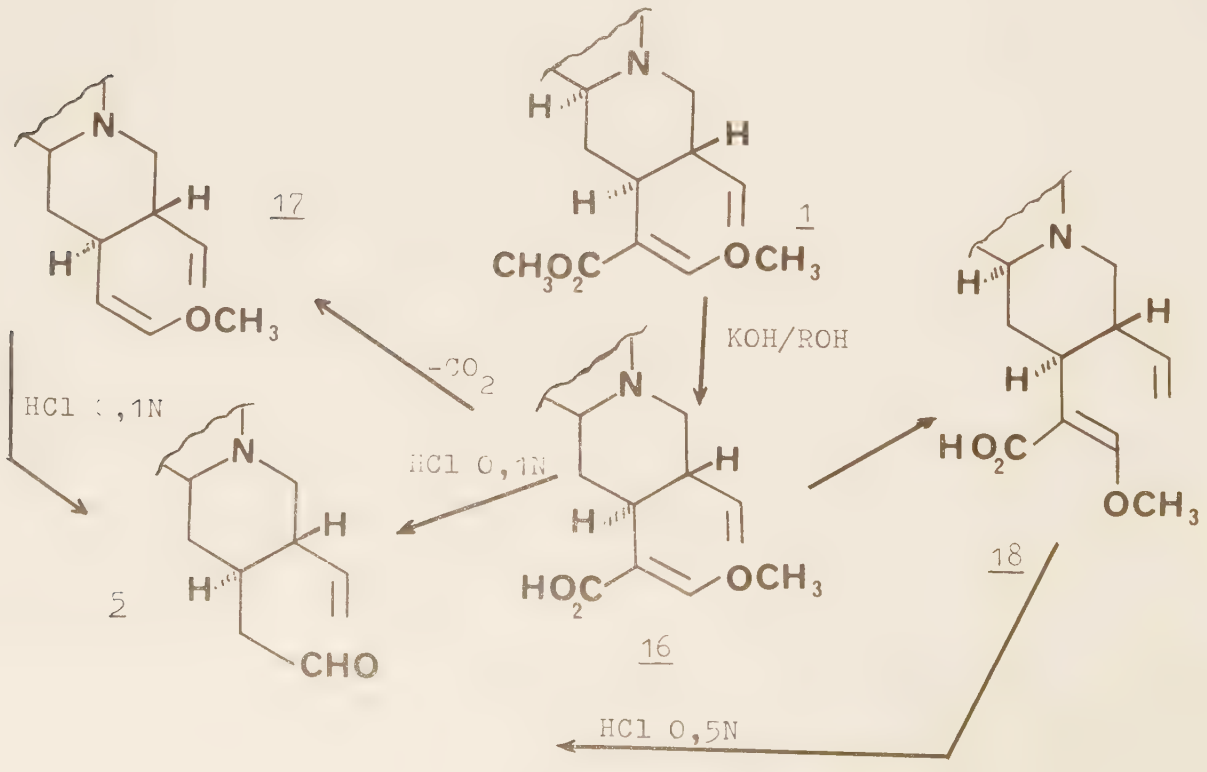
TABLEAU II

I - 3 - 2 - 3 - Conclusion. Comme on peut le constater sur le tableau ci-dessus, cette méthode de séparation permet d'obtenir, d'emblée, la Corynanthéine pure, ainsi que l'attestent l'identité des constantes physiques avec celles de la littérature, le spectre de RMN et de masse. Moins de 20 h suffisent désormais pour traiter 30 g de bases permettant d'obtenir 14 g de Corynanthéine pure et 6 g de dihydrocorynanthéine. De ce point de vue, le procédé chromatographique se révèle incontestablement plus avantageux que la technique du contre-courant et semble parfaitement adapté au délicat problème de séparation des deux composés 1 et 12. Les mêmes résultats sont obtenus en remplaçant le florisil 60- 100 Mesh par la silice C C-4 100 - 200 Mesh.

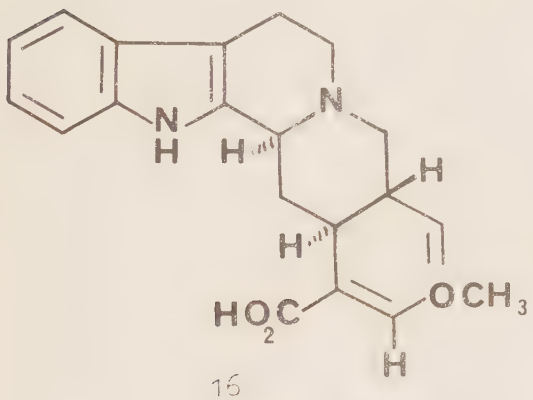
II - LES ACIDES CORYNANTHEIQUES : PREPARATION - DECARBOXYLATION

II - 1 - RESULTATS ANTERIEURS

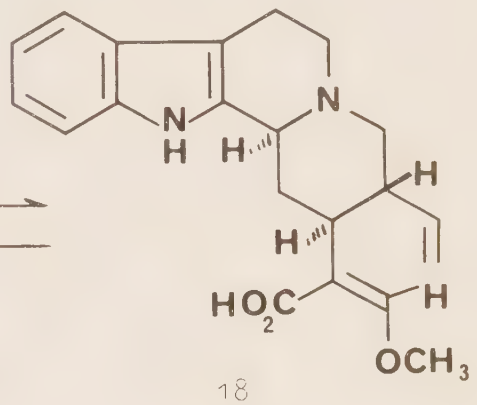
M.M. JANOT et R. GOUTAREL (1) avaient montré que la saponification de la Corynanthéine 1 par la potasse alcoolique conduit à un acide lévogyre dénommé acide corynanthéique "gauche" 16 $[\alpha]_D$ = -14°-MeOH. Traité par de la chaux sodée, cet acide fournit la "décarboxycorynanthéine" 17 que l'action de HCl dilué transforme en un produit cristallisé, nommé Corynanthéal, répondant à la formule $C_{19}H_{22}ON_2$ et présentant les réactions caractéristiques d'un groupement carbonylé, en particulier une réaction



de Schiff fortement positive. De plus, il avait été montré que le Corynanthéal 5 pouvait être obtenu directement lorsque l'acide corynanthéique "gauche" 16 était soumis au traitement par HCl dilué à 70° au bain-marie. Dans ce cas, les auteurs isolaient, en plus de l'aldéhyde 5, un acide dextrogyre auquel ils donnaient le nom d'acide corynanthéique "droit" 18 (α_D = +15° - py). L'élimination d'une molécule de CO_2, puis l'hydrolyse acide de ce composé conduisant au même aldéhyde 5 déjà obtenu à partir de l'acide "gauche" 16, M.M. JANOT et R. GOUTAREL interprétaient ce résultat en terme d'isomérie cis-trans éthylénique : l'acide corynanthéique "gauche" lévogyre 16 s'isomériserait en acide corynanthéique "droit" dextrogyre 18.

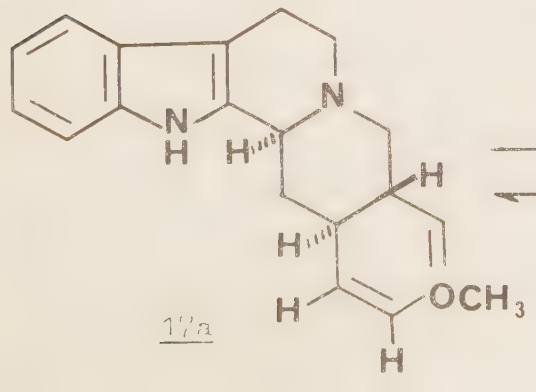


16

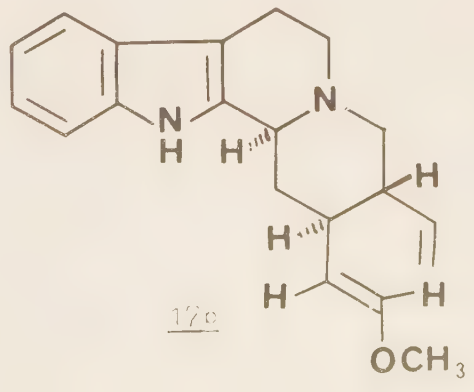


18

Cependant, les résultats des analyses centésimales conduisaient les auteurs à remarquer que ces composés, particulièrement l'acide "gauche", retenaient énergiquement le solvant de cristallisation (R-OH) ; même séchés sous vide poussé en présence de P_2O_5, ils fixaient des quantités variables d'eau. L'hypothèse de cette isomérisation cis-trans avait également été ultérieurement évoquée par VAN TAMELEN et coll. (59) pour interpréter, de la même manière, le passage de la décarboxycorynanthéine cis 17a à l'isomère trans 17b en soulignant toutefois le caractère un peu surprenant de l'isomérisation dans les conditions de la réaction (14).



17a



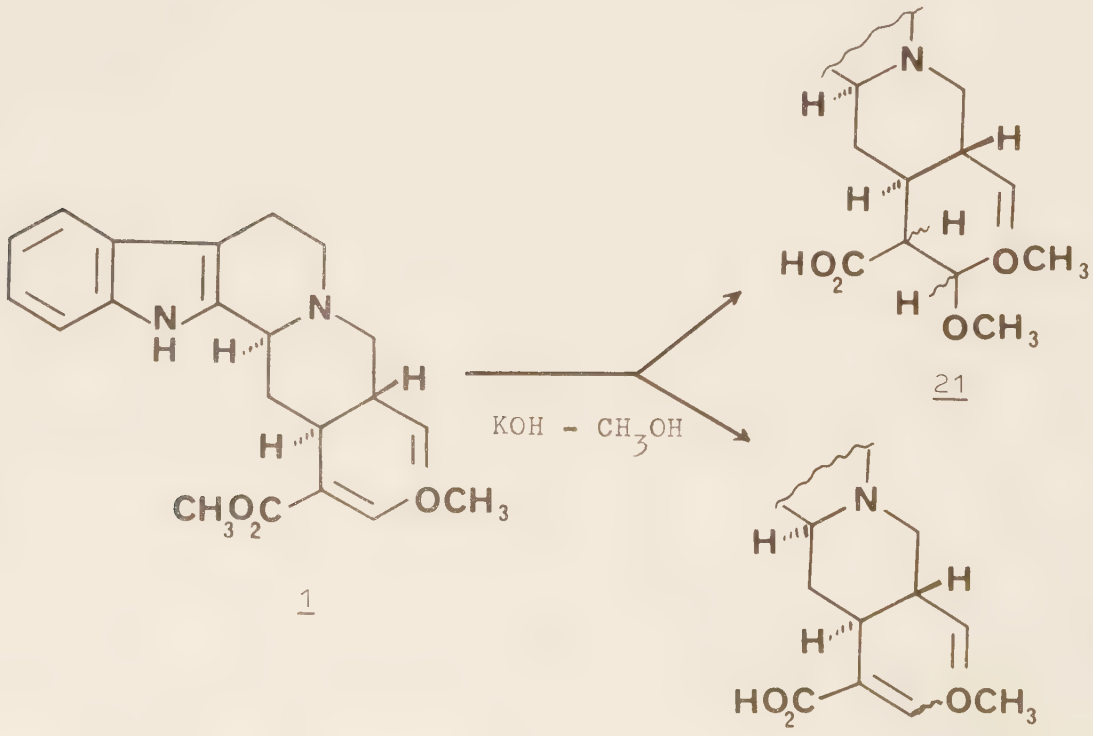
17b

II - 2 - RESULTATS PERSONNELS

La séquence de réactions par laquelle on pouvait passer de la Corynanthéine 1 aux acides "gauche" 16 et "droit" 18 puis, directement ou indirectement au Corynanthéal (49) (1) 5, nous a donc paru convenir pour accéder aux différents dérivés de la Corynanthéine diversement substitués en 17.

La saponification de 1 à reflux dans la potasse méthanolique 2n est complète au bout de 7 h, selon le procédé des auteurs cités. Le milieu réactionnel refroidi, puis neutralisé par l'acide acétique 2n, laisse déposer un abondant précipité. Celui-ci, lavé à l'eau, essoré et immédiatement repris par de l'alcool absolu, fournit très rapidement un produit blanc pulvérulent dont le point de fusion n'est pas net.

La mesure du pouvoir rotatoire indique par contre une valeur négative (-15° MeOH) comparable à celle donnée dans la littérature (α_D = -14° MeOH) (1) pour l'acide dit "gauche" 16. Cependant, l'examen en CCM montre qu'il s'agit d'un mélange constitué de trois produits. Le spectre de RMN enregistré dans la pyridine sur un échantillon cristallisé permet de se faire une meilleure idée de la nature et de la composition des produits de la saponification de la Corynanthéine 1.



1

21

20

II - 2 - 1 - Analyse du spectre de RMN :

En dehors de la zone comprise entre 4 ppm et 6 ppm où les signaux des protons oléfiniques se superposent à ceux de protons en α d'hétéroatomes, ce spectre est en effet parfaitement interprétable. On y distingue notamment :

- trois singulets élargis (à 11,25 ; 11,60 et 11,70 ppm) caractéristiques de trois protons N-H indoliques ;

- un singulet apparaissant à 7,65 ppm dans le massif des protons aromatiques et attribuable à un proton éthylénique géminé à la fonction éther d'énol dans les composés indoliques (60), suggère fortement la présence de l'acide théoriquement attendu 20 ;

- un singulet de méthoxyle à 3,60 ppm nettement différencié d'autres signaux de méthyle, semble bien compatible avec une structure d'éther énolique pour l'un des produits du milieu réactionnel.

Outre la présence des signaux de trois protons N-H indoliques, l'analyse complète du spectre met en évidence, dans la zone des groupements méthoxyles, quatre autres singulets pouvant être associés par paires, ce qui suggère l'existence probable de deux composés épimères comportant une fonction acétalique 21. Cette hypothèse est en accord avec les résultats de l'analyse chromatographique (CCM).

II - 2 - 2 - Analyse du spectre de masse

Le spectre de masse de ce mélange montre un pic à m/e 392 correspondant au pic moléculaire de l'acide corynanthéique attendu ; de plus, un pic moléculaire à m/e 384, c'est-à-dire à plus 32 unités de masse par rapport à l'acide corynanthéique 20 est un argument en faveur de l'hypothèse acétalique.

II - 2 - 3 - Analyse du mélange brut de saponification :

L'analyse ci-dessus ayant été faite sur un échantillon cristallisé pouvait, de ce fait, perdre tout ou partie de sa valeur démonstrative. Afin d'avoir une meilleure appréciation qualitative et quantitative des constituants du milieu réactionnel, il était donc indispensable de soumettre le produit brut à une telle étude.

Le résidu de saponification de 1 refroidi et neutralisé par l'acide chlorhydrique dilué est extrait par le mélange chloroforme-éthanol absolu, selon un procédé couramment employé dans la chimie des acides aminés. L'examen chromatographique montre que la composition qualitative du mélange est la même que celle des cristaux précédemment analysés ; la valeur du pouvoir rotatoire (α_D = -15° MeOH) est la même. Les spectres de RMN et de masse confirment cette interprétation. D'après les intensités des signaux des méthoxyles, on peut estimer à $\frac{1}{3}$ la proportion de l'acide normalement attendu 20 (enchaînement énolique) et à $\frac{2}{3}$ celle des acides à structure acétalique 21.

II - 2 - 4 - Décarbonylation des acides corynanthéiques - Préparation du Corynanthéal 5

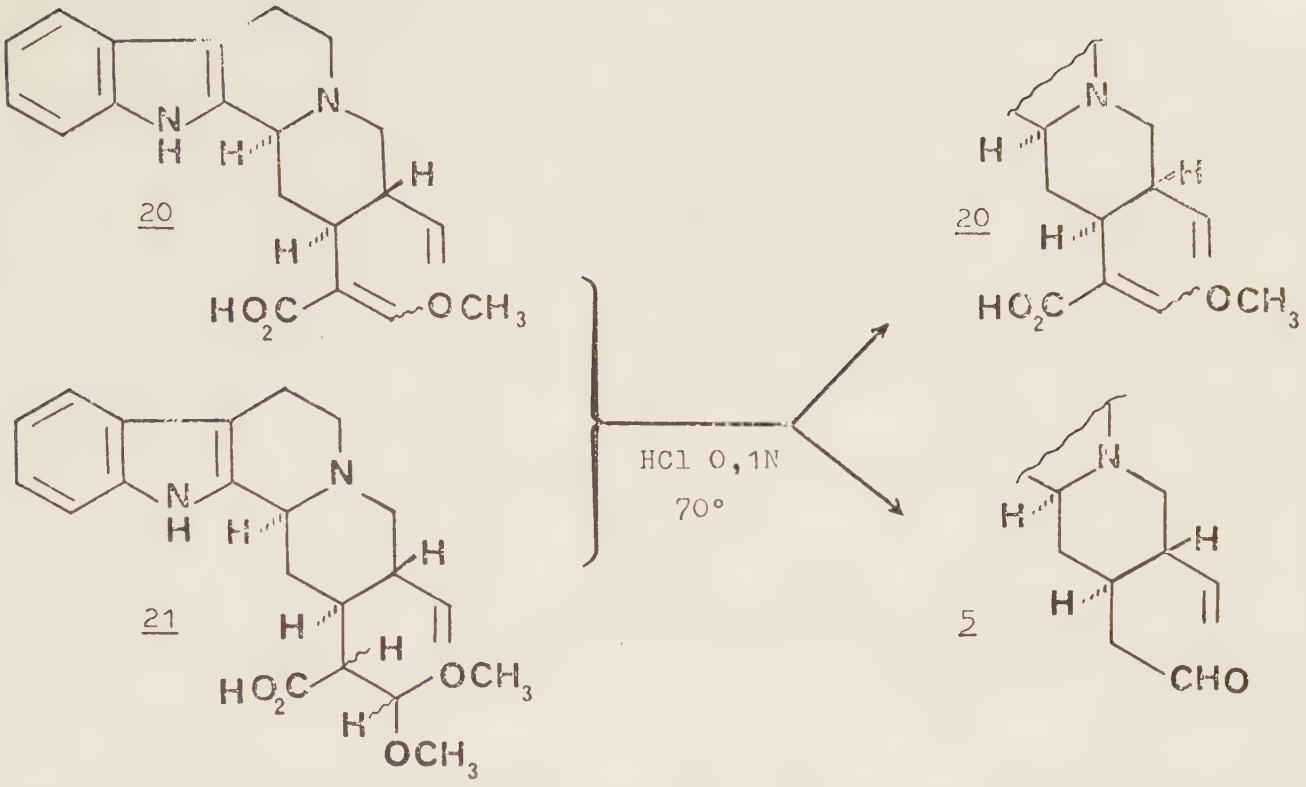
L'obtention du Corynanthéal 5 par action de HCl dilué sur l'acide corynanthéique "gauche" 16 avait été décrite (1). Cette opération, effectuée dans des conditions rigoureusement identiques à celles précédemment utilisées par M.M. JANOT et R. GOUTAREL, aussi bien à partir de l'acide cristallisé que du produit brut de saponification, conduit sans difficulté au Corynanthéal 5. Les constantes physiques du produit obtenu sont identiques à celles décrites. Les spectres de RMN, IR et de masse confirment cette identité.

Cependant, le rendement global est voisin de 70 %, valeur comparable à celle des auteurs cités, ce qui indique que la décarboxylation de l'acide corynanthéique "gauche" qui, nous l'avions montré, est en fait un mélange, n'est pas totale.

Après séparation de l'aldéhyde 5, la phase aqueuse est donc neutralisée et extraite par le mélange chloroforme-éthanol absolu. Le résidu obtenu correspond à $\frac{1}{3}$ de tout l'acide "gauche" mis en réaction ; il cristallise dans le méthanol ; ses constantes physiques permettent de l'identifier à l'acide corynanthéique "droit" 18 obtenu dans les mêmes conditions par les auteurs précédents (1).

- Acide corynanthéique "droit" 18 : F = 192° α_D = +15° pyridine (1)

- Acide résiduel obtenu par nous 20 : F = 197-200° α_D = +18° pyridine



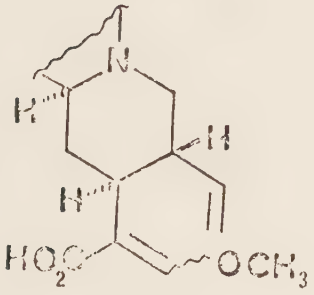
L'étude spectrale effectuée sur l'acide corynanthéique "gauche" permettant de douter de l'exactitude de l'interprétation précédemment proposée pour expliquer la formation de l'acide "droit"[1], il a été jugé utile de reprendre l'analyse stéréochimique de l'enchaînement énolique de cet acide résiduel 20.

II - 2 - 5 - Structure de l'acide corynanthéique "droit" 20

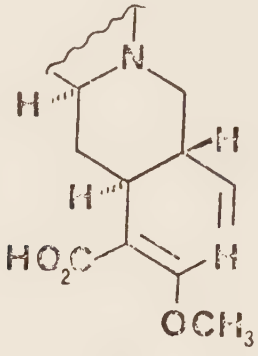
II - 2 - 5 - 1 - Spectre de masse. Tous les ions caractéristiques du squelette Corynane (61) sont présents, en particulier les ions à m/e 144, 156, 169, 170 et 184 ; le pic moléculaire à m/e 352 accompagné du fragment M-1 est le dernier signal apparent de ce spectre, contrairement à celui enregistré sur un échantillon de l'acide "gauche" 16, brut ou cristallisé. Cette masse moléculaire correspondant à un déficit de 14 unités de masse par rapport à la Corynanthéine (366 : $C_{22}H_{26}O_3N_2$), suggère la formule brute $C_{21}H_{24}O_3N_2$.

II - 2 - 5 - 2 - Spectre de RMN (Pyridine). On trouve à 3,60 ppm un singulet de trois protons, attribuable à un signal de méthoxy ; un multiplet à allure complexe, formé par les signaux des protons oléfiniques, s'étale entre 4,91 et 6,20 ppm. Le singulet élargi du proton N-H indolique apparaît à 11,30 ppm. Enfin, un massif centré à 8,70 ppm permet de rendre compte de la présence du groupement C-OOH.

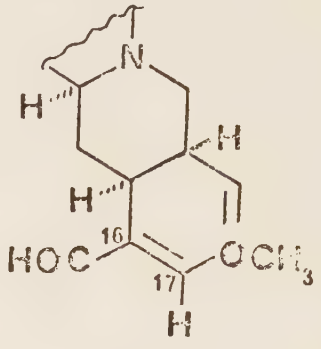
II - 2 - 5 - 3 - Conclusions. Ces résultats amènent donc à conclure que l'acide résiduel que nous venons d'identifier à l'acide "droit" possède une structure énolique du type a.



(a)



Z (18)



E (20)

Un point important reste cependant à élucider : la disposition du groupement OCH_3 sur la liaison éthylénique Δ_{16} est-elle Z (18) ou E (20) ?

Il est connu que l'hydrolyse alcaline des esters énoliques du type a conduit à des dérivés saturés et insaturés (62) (63) (64).

$$\underset{(a)}{ROOC - \overset{|}{C} = CH - OR'} \xrightarrow[R''OH]{OH^-} HOOC - \overset{|}{C}H - C\begin{matrix} OR' \\ -H \\ OR'' \end{matrix} + HOOC - \overset{|}{C} = CH = OR'$$

Cette réaction n'impliquant pas nécessairement une isomérisation éthylénique, il y a tout lieu de penser que la stéréochimie représentée par la formule 20 est celle de l'acide droit. Comme par ailleurs on peut aborder cette étude stéréochimique par une approche utilisant des données de la RMN ainsi que l'on fait JACKMAN et coll. (65) dans d'autres systèmes éthyléniques, il est possible de distinguer les deux isomères géométriques cis ou Z, trans ou E, grâce au déplacement chimique du proton oléfinique.

Le proton en 17 d'une structure éthylénique telle que 20 déblindé par rapport à celui de 18 résonne en effet à une valeur de champ plus faible telle qu'une différence $0,50 < \Delta\delta < 0,90$ ppm apparaît entre les deux signaux (65) (66).

Nous ne disposons malheureusement que d'un des isomères géométriques ; néanmoins, la comparaison faite avec la Corynanthéine 1 comme référence est assez significative. Le spectre de ce produit montre pour le proton en 17 un déplacement chimique égal à 7,45 ppm (Pyridine) (- structure de type E (1)). Dans le spectre du composé identifié à l'acide "droit" des auteurs précédents, le signal du même proton apparaît à 7,65 ppm (Pyridine). Or, d'après ce que l'on sait (65) (66), si la disposition des groupements fonctionnels était de type Z (formule 18) le signal du proton apparaîtrait à environ 6,90 ppm et non à 7,65 ppm. L'acide résiduel possède, par conséquent, une structure E (formule 20).

Ces conclusions n'ont rien d'étonnant puisque la configuration (B) est thermodynamiquement la plus stable (57) (59). D'autre part, on observe dans le spectre de l'acide "droit" pur qui vient d'être analysé, les mêmes déplacements chimiques que ceux de l'un des trois composants du mélange de saponification. Il n'y a donc pas eu isomérisation au cours du traitement par HCl dilué.

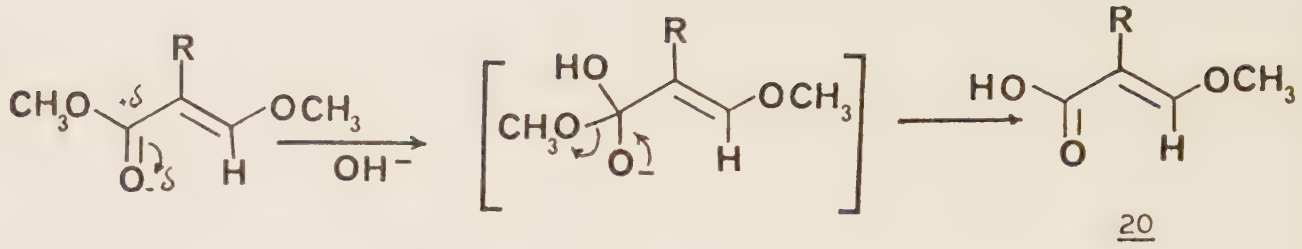
II - 2 - 6 - Interprétation des résultats

De l'ensemble de ces résultats, on peut tirer la conclusion suivante : la saponification de la Corynanthéine 1 dans la potasse méthanolique est une réaction complexe qui conduit :

- à un acide ayant conservé la fonction éther d'énol et auquel doit être réservé le nom d'acide corynanthéique 20. Cet acide est identique à l'acide corynanthéique "droit" de M.M. JANOT et R. GOUTAREL, mais une structure éthylénique E et non Z doit lui être attribuée.

- à deux acides saturés isomères résultant de l'addition sur la double liaison énolique d'une molécule de méthanol.

La formation de l'acide corynanthéique 20 correspond au cours prévisible de la réaction de saponification d'une fonction ester.



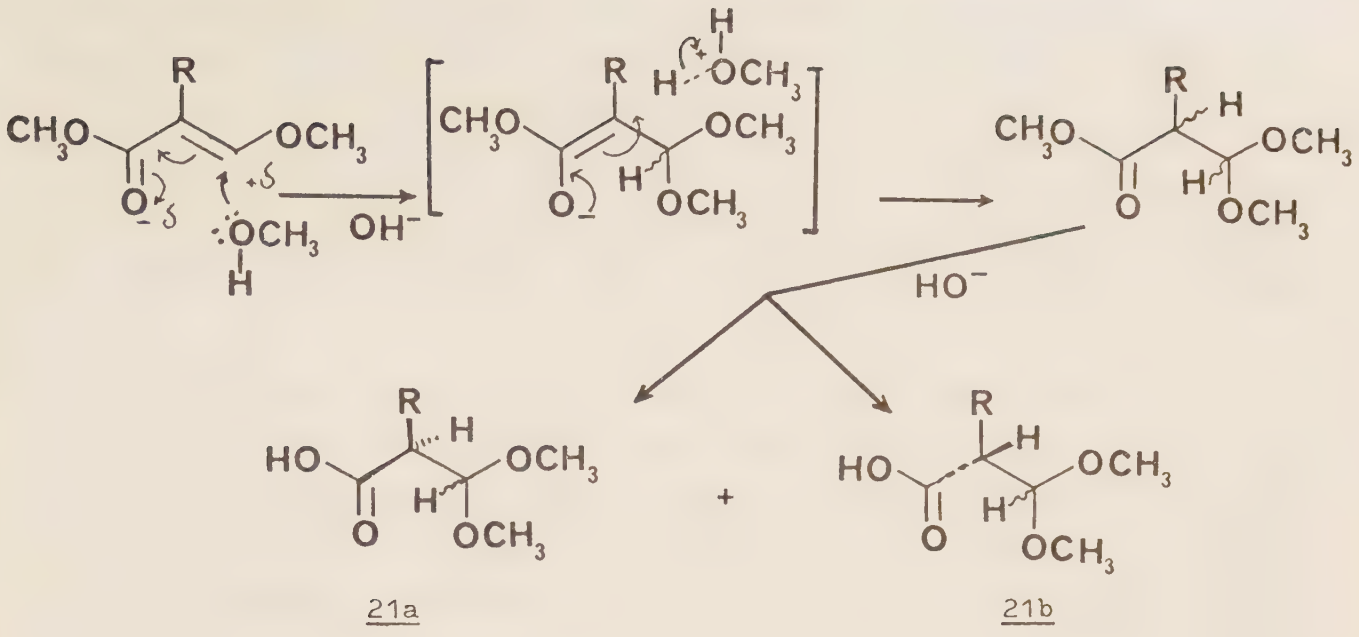
20

Par contre, le mécanisme de formation des acides 21a et 21b mérite d'être précisé.

On sait que les réactions d'addition sur les oléfines isolées sont en général catalysées par les acides et non par les bases et que l'addition en milieu alcalin devient possible si la double liaison est engagée dans un système susceptible d'être le siège d'une isomérie allylique. Un exemple classique est l'addition en milieu alcalin de méthanol sur un système énone (67). Il est possible d'analyser nos résultats de la même manière puisqu'une telle réactivité d'un énolate d'ester en milieu alcalin n'est pas un fait isolé ; d'autres exemples sont connus. On peut citer en particulier la formation d'un β,β -diéthoxypropiolate obtenu par INGOLD (62) par action de l'éthylate de sodium sur le propiolate d'éthyle. Au cours d'une étude de condensation de carbonate d'alcoyle sur l'acétylène en présence d'alcool et d'agents alcalins (EtONa), CROXALL et coll. (63) (64) ont montré que des mélanges en équilibre de produits saturés et insaturés résultant de l'addition d'une ou de deux molécules de solvant sont obtenus. Le schéma réactionnel qu'ils proposent fait intervenir la formation intermédiaire d'ester éthylénique conduisant par addition d'éthanol aux dérivés saturés correspondants.

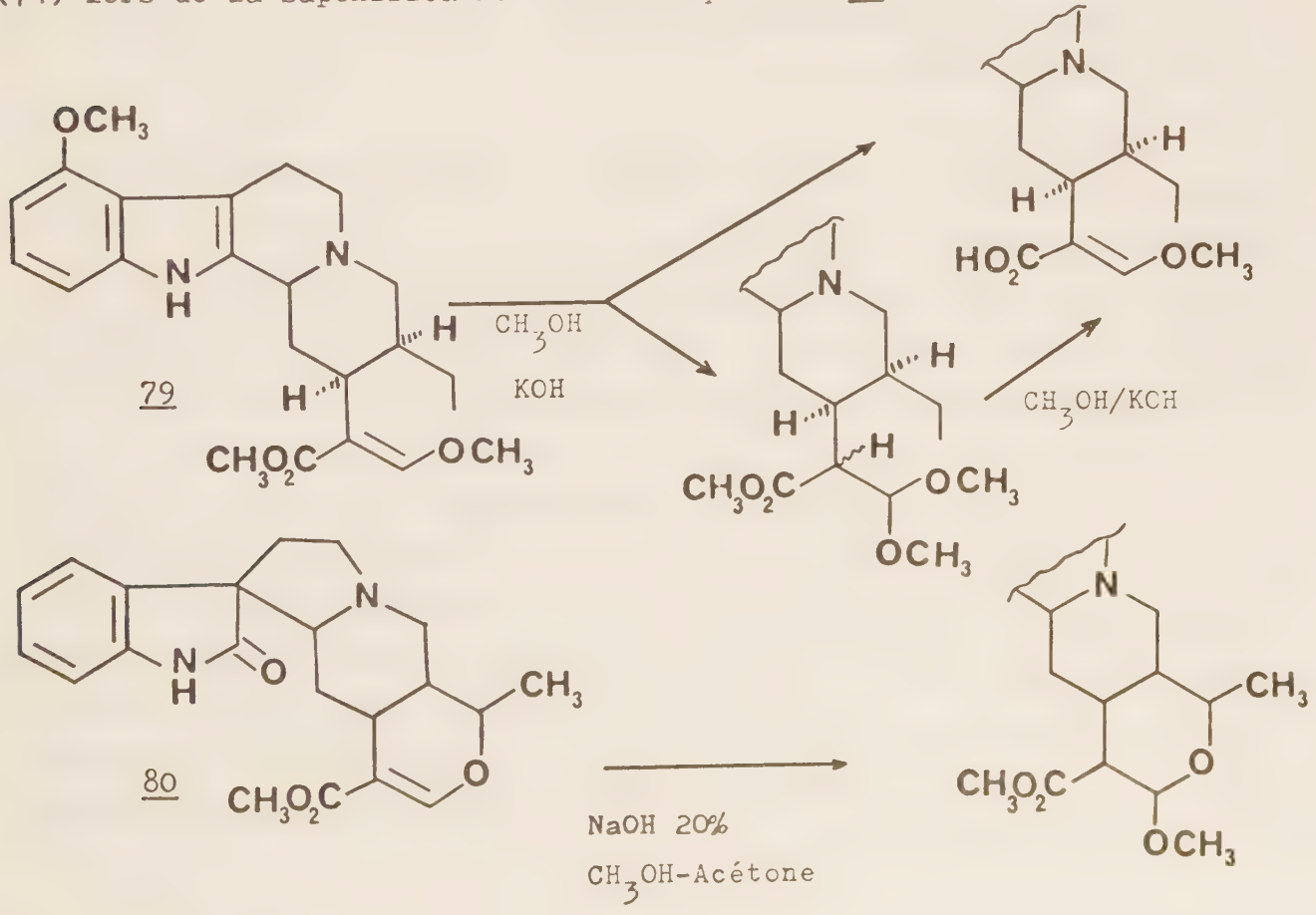
$$H - C \equiv C - COOR' + HOR \longrightarrow RO - CH = CH - COOR' \underset{+HOR}{\overset{-HOR}{\rightleftharpoons}} (RO)_2 - CH - CH_2 - COOR'$$

Ce schéma peut être retenu dans notre cas, la formation des acides 21a et 21b pouvant être envisagée par un processus analogue.



21a + 21b

Un tel schéma permet également de rendre compte des résultats précédemment obtenus d'une part par ING et RAISON (69), et d'autre part, par R. HAMET et coll. (70) au cours de l'hydrolyse alcaline de la mitragynine 79. Il en est de même des dérivés d'addition décrits par H. KANEKO (71) lors de la saponification de la serpentine 80.



La présence de la fonction ester carbométhoxyle est cependant nécessaire pour que l'addition du solvant ait lieu puisque l'acide corynanthéique 20, replacé dans les mêmes conditions expérimentales, (KOH 2n/MeOH) ne fournit pas les acides saturés 21a et 21b. Une interprétation possible est que l'effet inductif du carbonyle se manifeste de façon importante dans un ester, ce qui n'est pas le cas dans un carboxyle (72).

La détermination des structures des produits formés au cours de la saponification de la Corynanthéine permet donc d'expliquer les difficultés rencontrées par les auteurs précédents lors des analyses centésimales de l'acide corynanthéique dit "gauche" 16 et fournit une interprétation à l'obtention de l'acide corynanthéique "droit" 18. C'est en effet le mélange dont la composition vient d'être établie qui avait été soumis à la réaction de décarboxylation et il apparaît clairement que la réactivité des trois espèces chimiques en présence n'est pas identique. Les acides acétaliques 21a et 21b doivent conduire très facilement, dans les conditions opératoires, à un intermédiaire comportant une fonction aldéhydique en β du groupement carboxylate. Il est connu qu'un tel intermédiaire subit, en milieu acide, une décarboxylation très facile (73) (74) (75).

Au contraire, l'acide corynanthéique 20 est beaucoup plus stable, car sa structure énolique lui confère une réactivité proche de celle des acides $\alpha\beta$-éthyléniques. Dans les conditions expérimentales choisies initialement (HCl 0,1N), seule la décarboxylation des acides acétaliques peut être menée à son terme. Il n'est donc pas surprenant que l'acide résiduel soit l'acide corynanthéique 20.

L'hypothèse formulée d'une isomérisation cis-trans éthylénique entre les deux acides "gauche" et "droit" doit donc être abandonnée puisque l'acide corynanthéique "gauche" correspond en réalité au mélange des deux acides acétaliques 21a et 21b, et du véritable acide corynanthéique 20. Ce dernier ne subit une décarboxylation quasi quantitative que lorsqu'il est soumis à des conditions réactionnelles plus vigoureuses (HCl 0,5N - 18 h reflux à 100°). Cette modification permet d'améliorer très sensiblement le rendement en Corynanthéal 5.

CHAPITRE II

REACTIVITE PARTICULIERE DES ACIDES ACETALIQUES 21 :

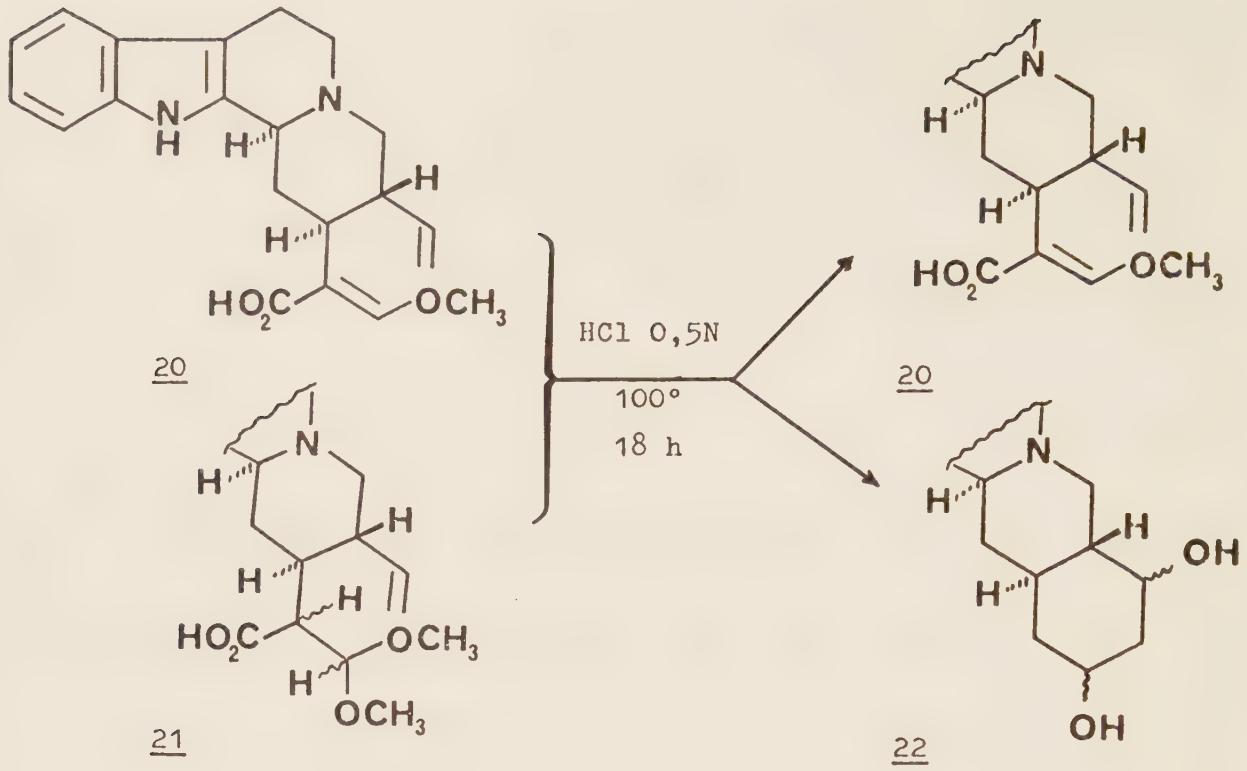
OBTENTION D'UNE DECARBOMETHOXY-16 HYDROXY-19 YOHIMBINE 22.

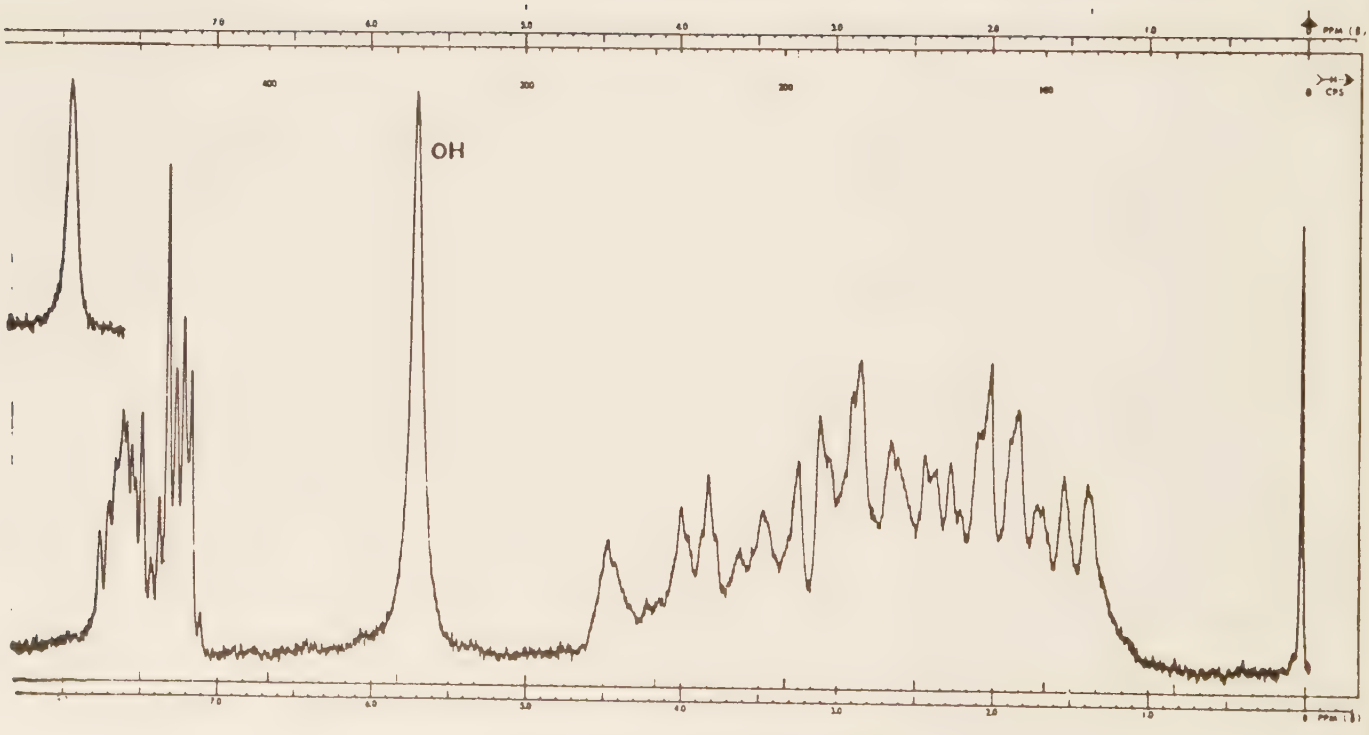
PREPARATION DES DERIVES DE LA CORYNANTHEINE.

I - ETUDE STRUCTURALE

En recherchant les conditions adéquates pour la décarboxylation quantitative des acides corynanthéiques 20 et 21, nous avons pu mettre en évidence un autre aspect de la réactivité de ces dérivés.

En effet, lorsque les exigences énergétiques optimum de traitement de l'acide 20, le plus difficilement décarboxylable, eurent été déterminées (HCl 0,5N - 100° - 18 h), il nous était apparu suffisant de soumettre le mélange brut de saponification (20 et 21) aux conditions réactionnelles ainsi définies pour obtenir quantitativement l'aldéhyde recherché 5. En fait, l'examen en CCM montre que le résidu obtenu après un tel traitement ne contient que des traces de l'aldéhyde attendu. On isole par contre, comme produit principal outre l'acide 20 n'ayant pas réagi, un dérivé dont le spectre infra-rouge ne comporte pas de bande carbonyle aldéhydique ou acide, mais révèle une forte absorption caractéristique de vibrations N-H et O-H entre 3200 et 3500 cm^{-1}.





Spectre de RMN de 22

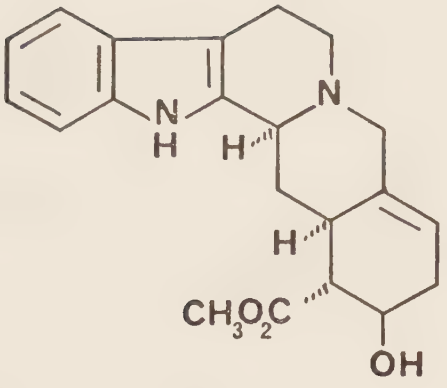
L'interprétation du spectre de RMN, enregistré dans la Pyridine sur un échantillon cristallisé dans le méthanol reste toutefois délicate quant aux conclusions immédiates que l'on peut en tirer. On constate néanmoins les faits suivants :

- absence de signaux des protons d'une chaîne éthyle ;
- disparition des signaux correspondant aux protons vinyliques ;
- présence d'un massif entre 6 et 6,5 ppm disparaissant par deutériation ;
- caractère indolique conservé (présence de N-H indolique à 11,40 ppm).

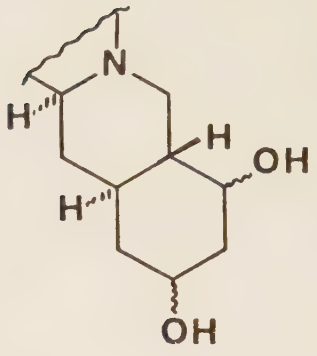
Ce caractère indolique est, par ailleurs, confirmé par l'existence, dans le spectre de masse, des fragmentations typiques de ce noyau. L'ion moléculaire à m/e 312 et l'analyse centésimale complétant les données physiques apportent les informations nécessaires à la détermination du nombre d'atomes présents dans cette molécule à laquelle correspond par conséquent la formule brute $C_{19}H_{24}O_2N_2$.

Parmi des diverses possibilités d'arrangements structuraux que l'on peut envisager, une seule satisfait aux données analytiques dont nous disposons (IR, RMN, masse). La formule plane 22 peut donc être proposée.

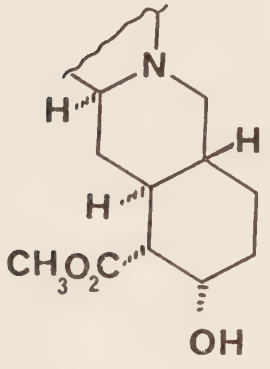
Ainsi qu'il est aisé de le remarquer, cette structure pentacyclique est celle d'une décarbométhoxy-16, hydroxy-19 Yohimbine dont la formation *in vitro* à partir d'un dérivé de la Corynanthéine 1 ne manque pas d'intérêt, tant d'un point de vue de la réactivité que d'un point de vue structural, donc biogénétique. Ce composé 22 peut être en effet relié à la déhydro-19, 20 Yohimbine 23 (68), alcaloïde indolique naturel récemment isolé de l'*Aspidosperma pyricollum* Muell. Arg. Les résultats expérimentaux ci-dessus peuvent donc être considérés comme une bonne indication concernant la validité des hypothèses biogénétiques de filiation entre la Corynanthéine et la Yohimbine.



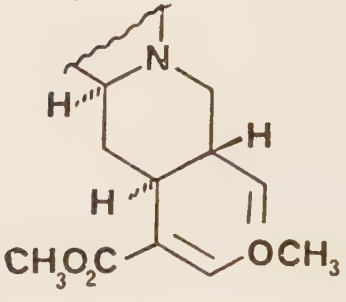
23



22

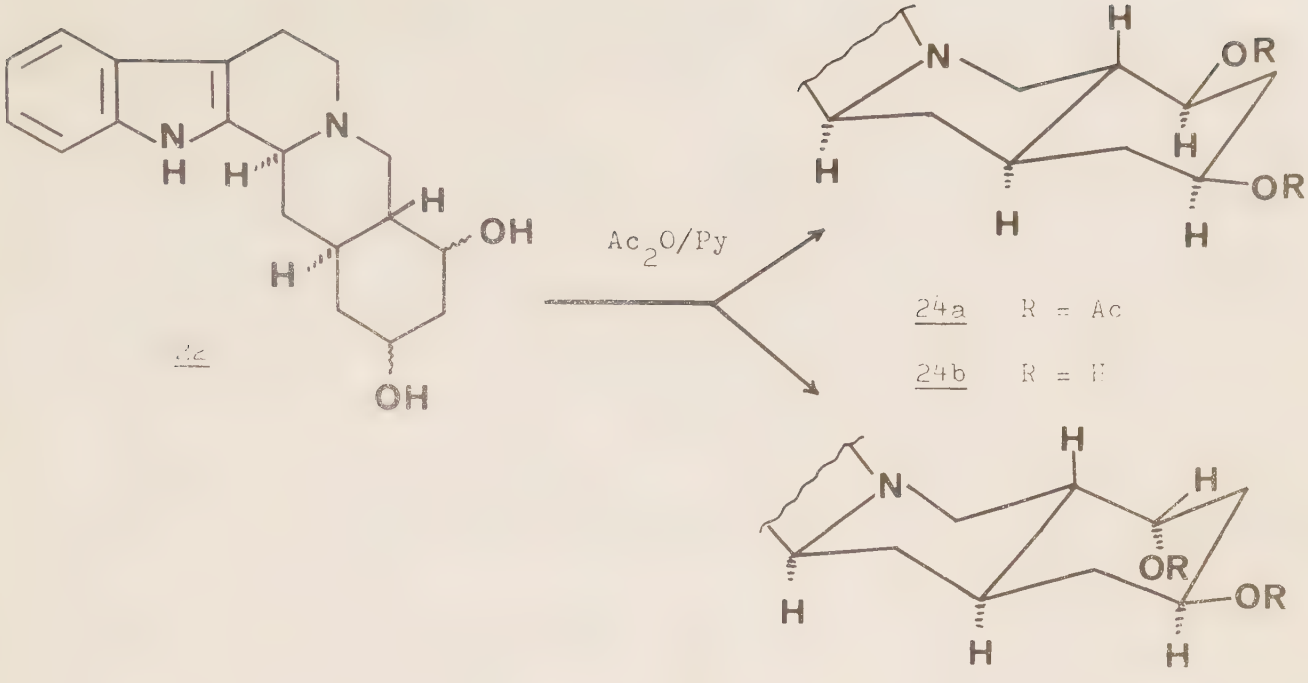


3



1

Du point de vue analytique (analyse centésimale, CCM, etc ...), le composé 22 est parfaitement homogène. En fait, il s'agit d'un mélange de deux produits inséparables en tant que diols. Par acétylation il est par contre possible de séparer les deux produits 24a et 25a à l'état pur et l'étude faite en RMN de ces deux dérivés diacétylés permet de conclure que le produit majoritaire 24a a une configuration diéquatoriale C17-19 et l'autre produit 25a une configuration e-17 et a-19. Le rapport entre ces deux composés est de 3/2. Un phénomène particulier s'observe en RMN du proton en ce qui concerne les deux diols correspondants (24b et 25b). Alors que les diacétates conservent les caractères aH-17 et aH-19 ou aH-17 et eH-19 correspondant à une conformation chaise du cycle E, il n'en est pas de même des diols résultant de leur saponification. L'analyse en RMN des protons ne permet pas en effet de leur attribuer une configuration axiale ou équatoriale sur un cycle E ayant conservé une conformation chaise.



22

24a R = Ac

24b R = H

25a R = Ac

25b R = H

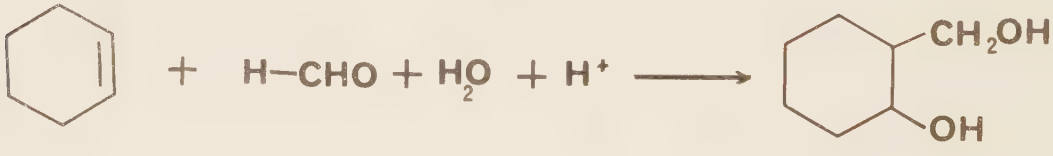
On doit donc en déduire que la conformation du cycle E est modifiée dans l'un et l'autre cas par la présence des fonctions alcool en 17 et en 19, vraisemblablement en raison de la possibilité de formation de liaison hydrogène (76). On notera cependant que les caractéristiques spectrales du mélange initial des deux diols 22 sont beaucoup plus voisines de celles du diol minoritaire 25b que de celles du diol majoritaire 24b, obtenus après saponification de 25a et 24a. Ce phénomène n'a pas trouvé d'explication et nécessiterait une étude plus approfondie.

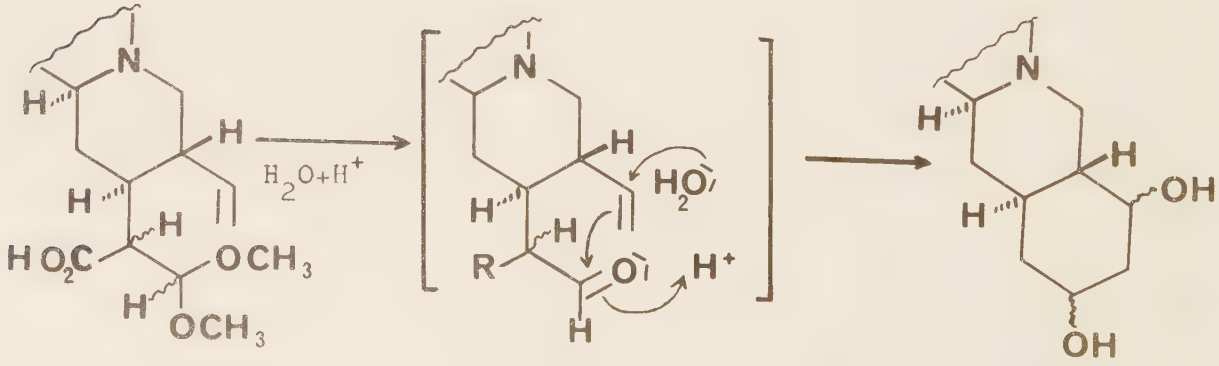
II - INTERPRETATION MECANISTIQUE

Bien que n'apparaissant pas de façon évidente a priori, l'origine de la décarbométhoxy-16 hydroxy-19 Yohimbine 22 a été établie avec certitude. Isolé d'un milieu réactionnel mettant en jeu la réactivité de trois produits de structure différente, ce composé pouvait en effet dériver, soit de l'acide corynanthéique 20, soit des acétals 21a et 21b. En fait, il a été facile de vérifier que dans les conditions de la réaction, l'acide 20 ne conduit pas à un résultat comparable, ce qui permet d'orienter les hypothèses autour des dérivés acétaliques.

L'extrême facilité avec laquelle certains composés de structure acétalique se transforment en dérivés carbonylés en milieu acide est en effet connue, et ceci, d'autant plus aisément qu'une carboxylation peut intervenir dans le processus de la transformation. L'interprétation mécanistique de la formation des diols 22 doit donc nécessairement faire appel à ces espèces chimiques. Ce postulat impliquant l'existence de fonction carbonyle potentielle constitue un des éléments du raisonnement qui ont, non seulement incité à écarter toute autre possibilité de cyclisation, mais aussi à relier ce processus réactionnel à un phénomène chimique bien connu, ayant de nombreuses applications au cours de diverses synthèses de sesquiterpènes hydroazuléniques (75).

En se référant en effet aux travaux de PRINS (77) sur le comportement du formaldéhyde vis-à-vis du cyclohexène, ainsi qu'aux très nombreux développements qui en ont suivi, on conçoit, dans les conditions de décarboxylation quelque peu drastiques auxquelles les acétals 21 étaient soumis, que la fonction aldéhyde (ou un intermédiaire voisin) très rapidement régénérée et la double liaison vinylique réagissent intramoléculairement suivant le principe même de la réaction de PRINS.





21 (a et b)

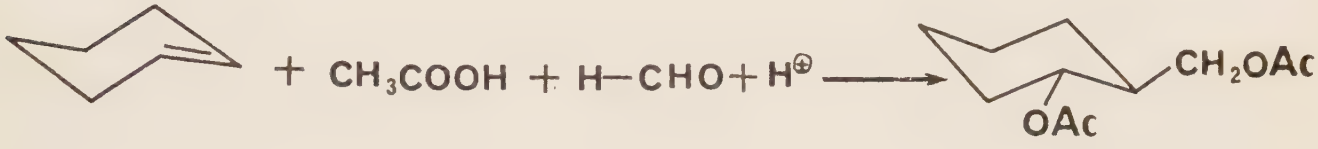
R = H ?

R = COOH ?

22

Le mécanisme supposé de cette réaction, qui prévoyait dans tous les cas la formation d'un seul isomère, avait fait l'objet de très nombreux articles (77e) (78) (80) (81) (82).

En 1932, MATTI (78) montra, comme exemple particulier de la réaction de PRINS, que la fixation du formaldéhyde et de l'acide acétique sur le cyclohexène par catalyse sulfurique fournissait le diacétate d'un hydroxyméthyl-2 cyclohexanol XVIII.



XVIII

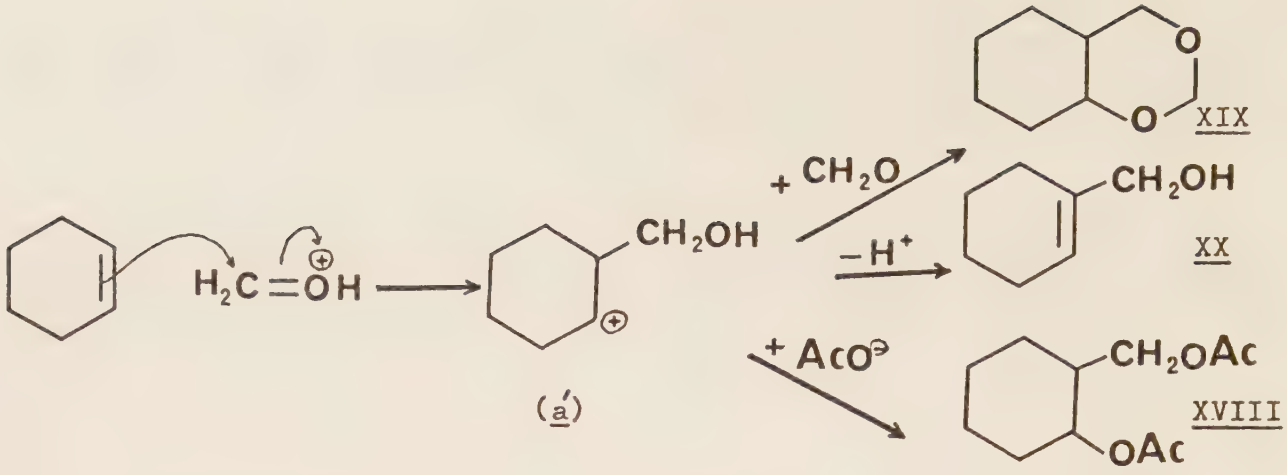
Plus tard, partant du même principe de réaction, NINETZESCU et PRZEMETZKY (79) font réagir le cyclohexène et le formaldéhyde en l'absence d'acide acétique et isolent un formal cyclique de l'hydroxyméthyl-2 cyclohéxanol. Après FRANZEN et KRAUCH (80), la polémique très vite instaurée à propos du mécanisme de cette réaction amène FODOR et coll. (81) à aborder le problème sous l'angle stéréochimique, estimant qu'une addition du type électrophilique impliquant un processus en deux temps doit fournir un diol trans, tandis que dans la fixation directe d'aldéhyde, selon un mécanisme cyclique comme le supposait PRINS (77e), la formation d'un dérivé cis tient mieux compte des facteurs stériques.

PRICE (82) avait en effet suggéré, contrairement à l'auteur du principe de la réaction, une addition électrophilique d'aldéhyde protoné sur l'un des carbones de la double liaison éthylénique créant ainsi un ion hydroxyalcoyl-carbonium (a') pouvant se stabiliser par une des trois possibilités suivantes :

1°) Fixation d'une deuxième molécule de formaldéhyde non protoné, nucléophile, conduisant à l'obtention d'un méta-dioxanne XIX ;

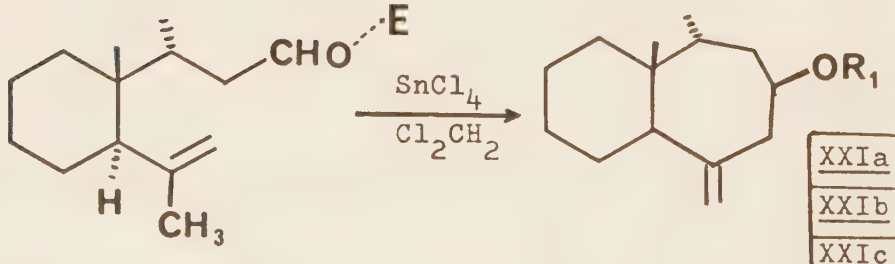
2°) Expulsion d'un proton et formation d'un alcool allylique XX ;

3°) Addition d'un ion acétate pouvant conduire au diacétate d'un diol-1, 3 XVIII.



Invoquant les possibilités de réarrangements secondaires, en particulier pinacoliques de l'ion carbonium, BAKER (83) s'est toutefois déclaré en désaccord avec le mécanisme proposé par PRICE en ce qui concerne la prédiction de l'atome de carbone qui sera déprotoné. Une vérification expérimentale s'appuyant sur les mêmes supports de travail que ceux des auteurs précédents a cependant permis à FODOR et coll. (81) de souligner le haut degré de stéréosélectivité qui caractérise cette réaction, contrairement aux observations parues dans un brevet antérieur (84) et de conclure à une addition trans.

En réalité, il suffit, pour mieux appréhender ce processus réactionnel, de se reporter aux conclusions nuancées de ANDERSEN et coll. (75) (85) qui ont montré, par une série de cyclisations analogues, que la stéréosélectivité, généralement en faveur de l'isomère β des alcools obtenus, décroît notoirement du composé XXIa au composé XXId en fonction des effets stériques.



E = $SnCl_4$ ou H^+

		Rapt. β/α
XXIa	R_1 = H	26
XXIb	R_1 = OCH_3	2,7
XXIc	R_1 = OCH_2-CH_2OH	1,0
XXId	R_1 = OAc	0,55

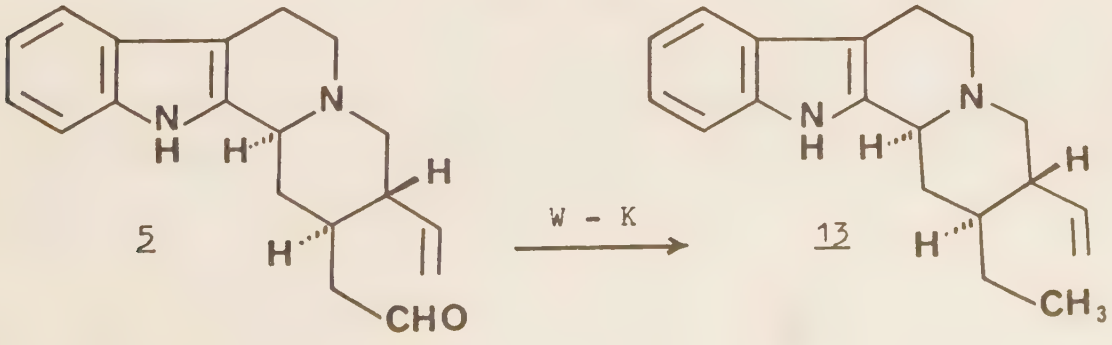
TABLEAU III

Ces résultats démontrent non seulement qu'il n'y a pas de produits transposés mais aussi et notamment que les deux alcools épimères peuvent exister dans un rapport qui dépend essentiellement de la nature des substituants sur l'atome d'oxygène dans la phase de cyclisation. A cette remarque il conviendrait d'ajouter, pour n'avoir pas décelé la présence d'alcools oléfiniques dans notre milieu réactionnel, que l'élimination d'un atome d'hydrogène supposée par l'interprétation de PRICE, ne peut intervenir de façon appréciable ou exclusive que si le milieu ne contient pas d'agents nucléophiles.

Par ailleurs, l'obtention des deux dérivés diacétylés 24a et 25a est la preuve que le mécanisme cyclique stéréospecifique précédemment admis n'est pas seul à intervenir dans la formation de ces composés. Il serait d'ailleurs difficile d'exclure entièrement la possibilité d'un mécanisme par carbocation (86) et rendre compte de la présence des diacétates 24a et 25a par une épimérisation pure et simple au niveau de l'un des carbones C_{-17} ou C_{-19} dans les conditions d'acétylation.

III - OBTENTION DU CORYNANTHEANE 13

Les conditions de réduction des aldéhydes décrites par HUANG-MINLON (87) nous paraissant plus rapides que celles de WOLF-KISCHNER, une tentative de préparation du Corynanthéane a été menée selon cette technique. En fait, à côté du dérivé 13 attendu, un autre produit dont l'étude structurale n'a pas été abordée dans ce travail, a été formé dans une proportion équivalente à celle de 13. Cette voie a donc été abandonnée et le procédé plus laborieux au glycolate de Na de WOLF-KISCHNER précédemment utilisé par M-M. JANOT et R. GOUTAREL (1) pour traiter le même aldéhyde, a permis d'obtenir le dérivé de réduction 13 avec un rendement presque quantitatif.



La comparaison des constantes physiques du dérivé ainsi préparé avec celles données par la littérature est concluante :

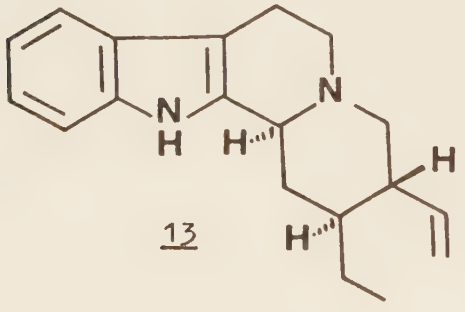
F : 182 - 183° (MeOH) α_D = -99° (py) litt. (1) : F = 182° (MeOH
α_D = -100° (py)

De plus, l'examen des spectres de RMN et de masse en particulier, confirme la structure proposée.

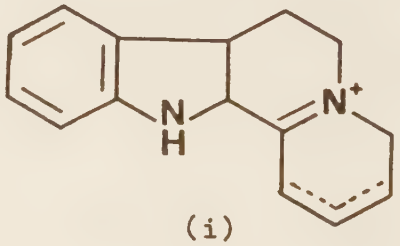
III - 1 - ETUDE SPECTROGRAPHIQUE DE MASSE

L'analyse du spectre de masse apporte en effet des renseignements complémentaires sur cette structure. A part les pics à m/e 156, 169, 170 habituellement observés dans le spectrogramme des composés indoliques (61), on remarque une intensité très affaiblie du pic à m/e 184 tandis qu'un ion à m/e 223 apparaît très intense (i).

Cet ion, généralement absent dans les structures ne permettant pas une fragmentation du cycle E, correspond à la perte simultanée des radicaux éthyle et vinyle, suivie de la migration d'un hydrogène. Ces données analytiques établissent avec certitude la présence de l'enchaînement éthyle et vinyle.



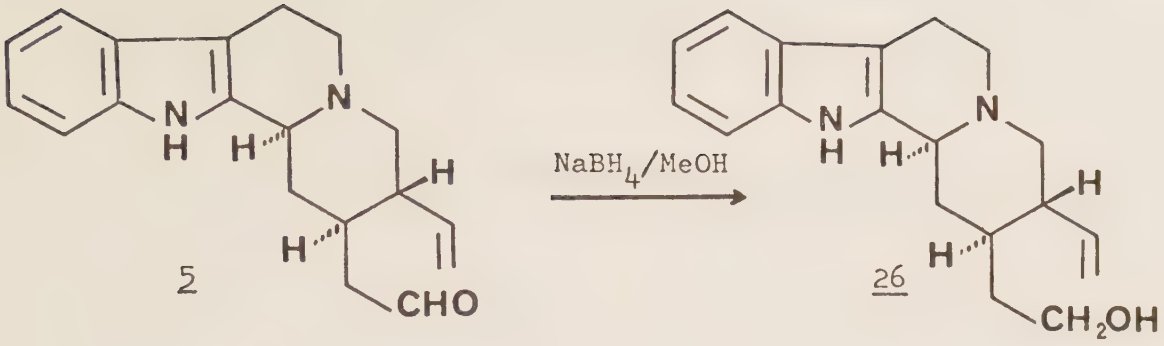
13



(i) m/e = 223

IV - PREPARATION DU CORYNANTHEOL 26

L'alcool résultant de la réduction par le borohydrure de Na de l'aldéhyde 5 s'obtient sans aucune difficulté. Sa structure dérivant de celle de l'aldéhyde de départ ne fait aucun doute et a été simplement confirmée par ses caractéristiques physiques et spectrales . $M^{+\cdot}$ = 296.

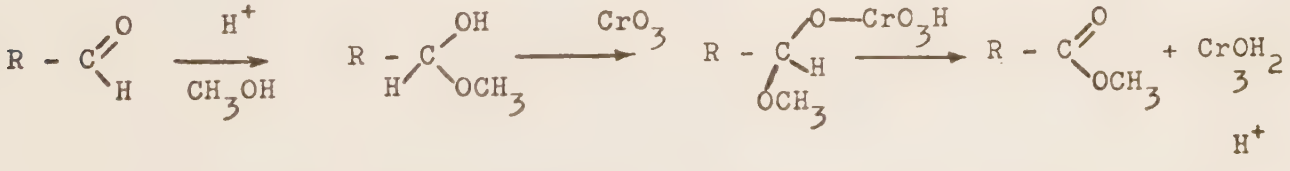


5 26

V - ACIDE CORYNANTHOIQUE ET CORYNANTHOATE DE METHYLE 27 et 28

Pour accéder aux composés 27 et 28, il suffirait, en principe, de soumettre le Corynanthéal 5 à une oxydation chromique conduisant au dérivé acide 27. L'estérification de celui-ci, soit par une réaction classique en présence de CH_3OH, soit par le procédé au diazométhane aboutit à l'ester correspondant 28.

En fait, l'extraction d'un tel acide du complexe d'oxydation chromique s'est révélée très délicate ; d'autre part, les agents oxydants tels que le mélange air-acétate de manganèse, l'oxyde de triméthylamine, avec ou sans oxyde ferrique, l'eau oxygénée à 30%, l'oxyde d'argent sont inopérants (88) ou aboutissent à la destruction du squelette indolique (88) (3). La méthode choisie est celle précédemment proposée par Van TAMELEN et coll. (88), mettant à profit l'oxydation du mélange anhydride chromique - H_2SO_4 - H_2O - acétone - MeOH permettant de transformer directement des aldéhydes en esters, facilement extracibles. Un mécanisme a été proposé :



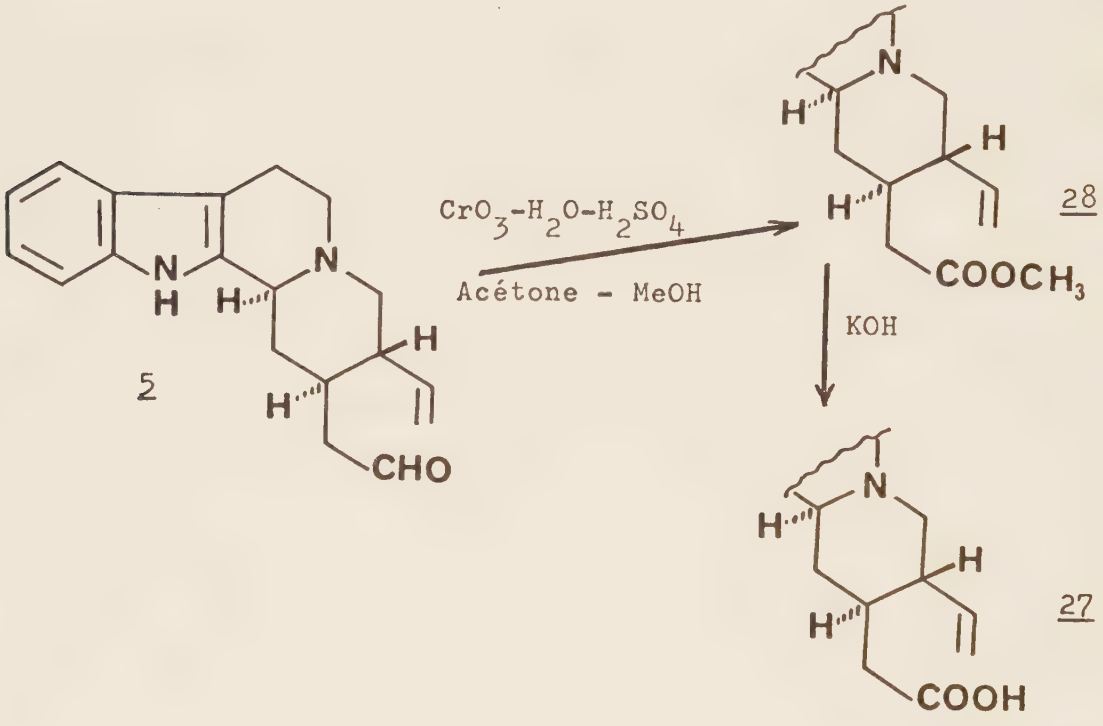
La mise en oeuvre de telles conditions réactionnelles dans le cas du Corynanthéal s'est révélée particulièrement fructueuse et le rendement en produit neutre obtenu après purification est supérieur à 50%.

La présence de la fonction ester est suggérée par :

- la faible polarité en CCM du produit obtenu par rapport à l'aldéhyde de départ ;

- la disparition de la bande infra-rouge aldéhydique (C=O 1720^{cm-1}) remplacée par celle à 1735 $^{cm-1}$.

Elle est établie après examen de son spectre de RMN (OCH_3 à 3,71 ppm) et par sa masse ($M^{+\bullet}$ 324). Une confirmation est apportée par l'identité entre les points de fusion du dérivé ainsi obtenu et celui précédemment préparé par une autre voie par AUTREY et coll. (57). Dès lors, l'acide 27 est obtenu par saponification de l'ester 28.



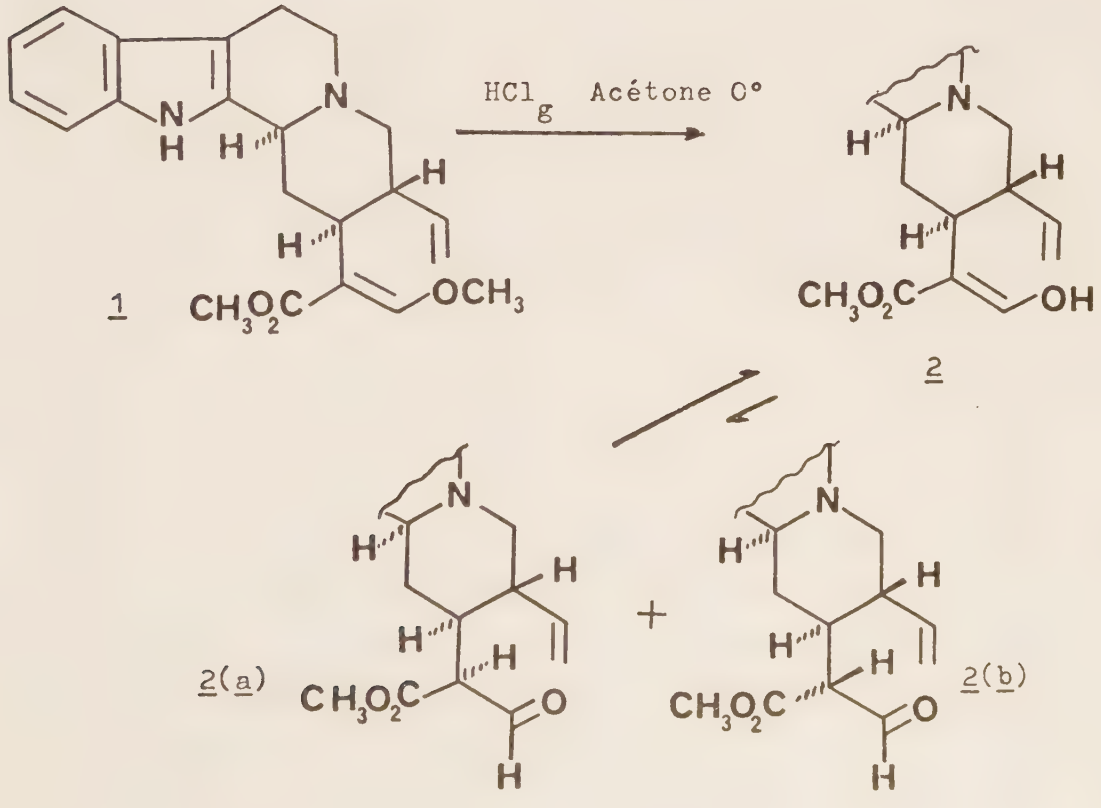
VI - OBTENTION DE LA DEMETHYLCORYNANTHEINE 2

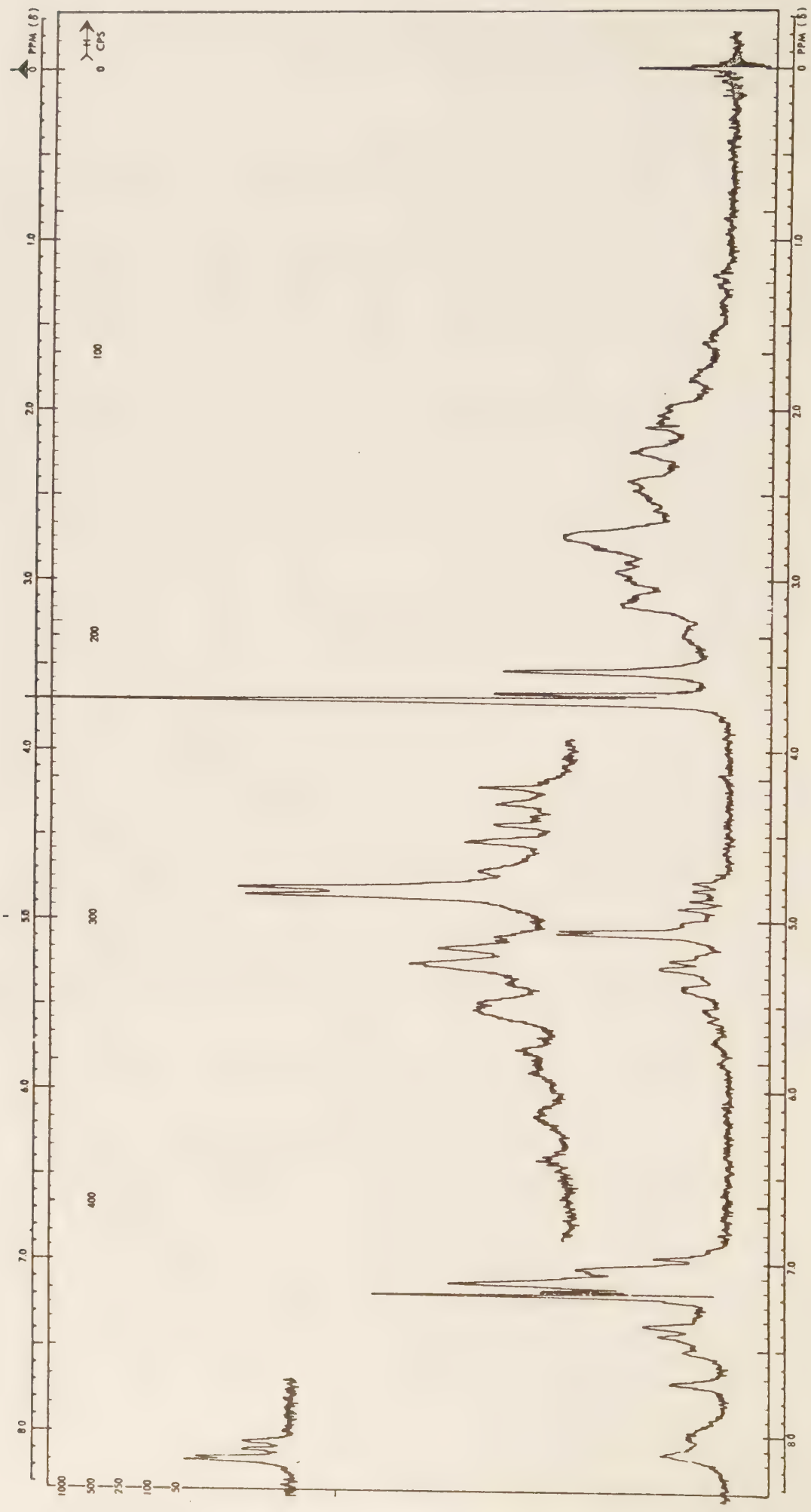
La déméthylcorynanthéine correspond à la structure 2, c'est-à-dire au remplacement de la fonction éther d'énol de la Corynanthéine 1 par l'énol de l'aldéhyde correspondant. KARRER (45) avait montré, au cours de l'étude structurale de 1 que la déméthylcorynanthéine était obtenue par action de HCl gazeux sur une solution acétonique anhydre de Corynanthéine. Le dérivé formé étant caractérisé sous forme de chlorhydrate, KARRER semblait avoir été dans l'impossibilité d'obtenir la base

cristallisée. Rappelons que l'alcaloïde utilisé par cet auteur était certainement un mélange contenant des quantités importantes de dihydrocorynanthéine 12 (57).

Plus récemment, AUTREY et coll. (57) ont été conduits à préciser les conditions opératoires permettant d'effectuer la déméthylation de la dihydrocorynanthéine, car celles décrites par KARRER et coll. (45) semblaient inopérantes ; notamment, un refroidissement à -10° suivi d'un réchauffement partiel de la solution est préconisé. Le rendement en dihydrodéméthylcorynanthéine est de 42%.

La Corynanthéine 1, soumise à ces conditions opératoires en présence d'acétone n'ayant subi aucun séchage préalable est transformée avec un excellent rendement (85-90%). Le produit brut de la réaction est soumis à une double extraction permettant d'éliminer la Corynanthéine résiduelle.





Spectre de R M N de la Déméthylcorynanthéine 2, 2a, 2b

La purification du produit a été effectuée par chromatographie sur colonne d'alumine d'activité V. Une base cristallisée parfaitement homogène en CCM a été obtenue, à laquelle la structure de déméthylcorynanthéine 2 a été attribuée. Le spectre de masse $M^{+\cdot}$ = 352 confirme cette structure.

Une identification avec le produit supposé obtenu par KARRER et coll. était impossible puisque seul le chlorhydrate avait été décrit ; mais la Déméthylcorynanthéine de synthèse préparée par AUTREY (57) possède les mêmes caractéristiques spectrales que le dérivé 2. On remarque notamment l'existence de formes tautomères en équilibre : une forme énolique prépondérante et deux formes aldéhydes libres a et b, épimères en 16, ainsi qu'en témoigne le spectre de RMN - ($CDCl_3$).

VI - 1 - Forme aldéhyde a et b :

Deux singulets de méthoxyle à 3,53 et 3,63 ppm d'intensité faible (groupement carbométhoxyle) ; deux doublets centrés à 9,74 ppm et 9,75 ppm représentent les deux signaux du proton en C_{-17} qui couple avec le proton en 16 avec une constante J = 3 cps (pour un épimère) et J = 1 cps (pour l'autre épimère). Un seul singulet élargi à 8,0 ppm caractérise le proton N-H indolique dans les deux épimères a et b.

VI - 2 - Forme énolique : singulet de forte intensité à 3,70 ppm (OCH_3) ; le proton fixé sur le carbone-17 apparaît sous forme de singulet mal résolu à 7,70 ppm et le proton N-H indolique à 8,10 ppm.

x x x
x x x x
x x x

Le but essentiel de notre travail, comme nous l'avons déjà dit, est l'utilisation de la Corynanthéine 1, alcaloïde facilement accessible, dans la préparation de dérivés du Yohimbane et de l'hétéroyohimbane en réalisant par des méthodes chimiques les cyclisations que M-M. JANOT et R. GOUTAREL (1) avaient supposées possibles par des voies biogénétiques. Ceci nous conduit à une étude générale de formation du cycle E à partir d'un dérivé de la Corynanthéine comportant une double liaison vinylique et une fonction oxygénée placée en 17.

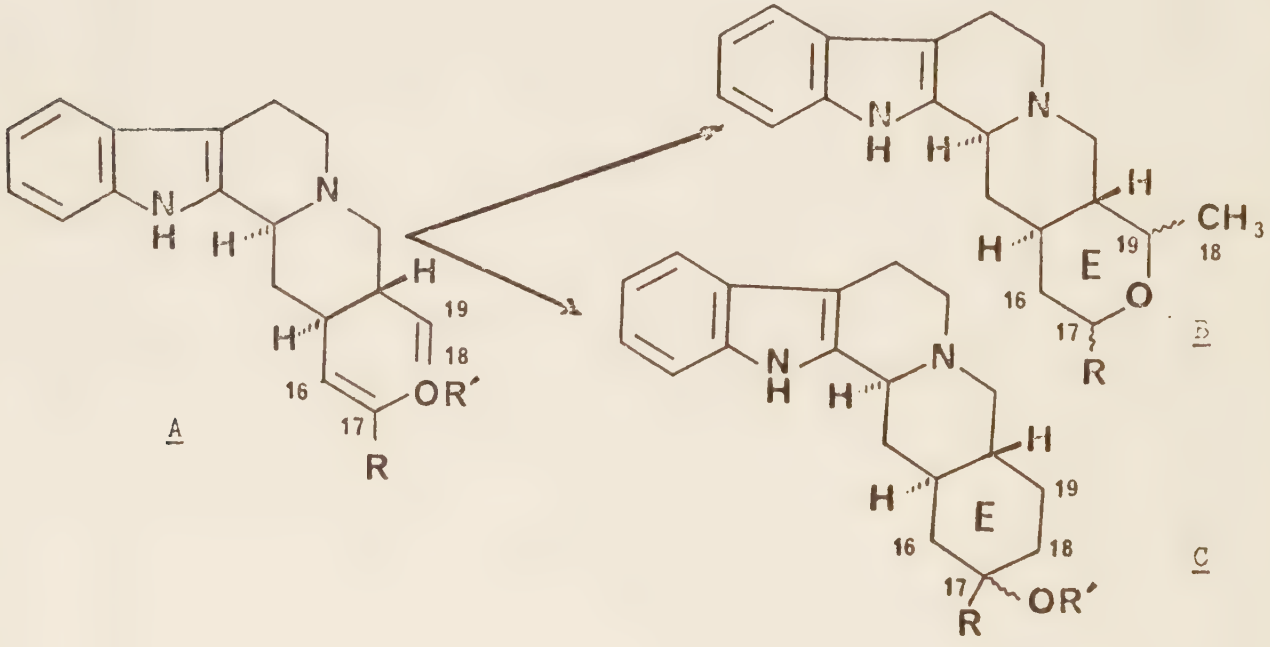
CHAPITRE III

FORMATION DU CYCLE E :

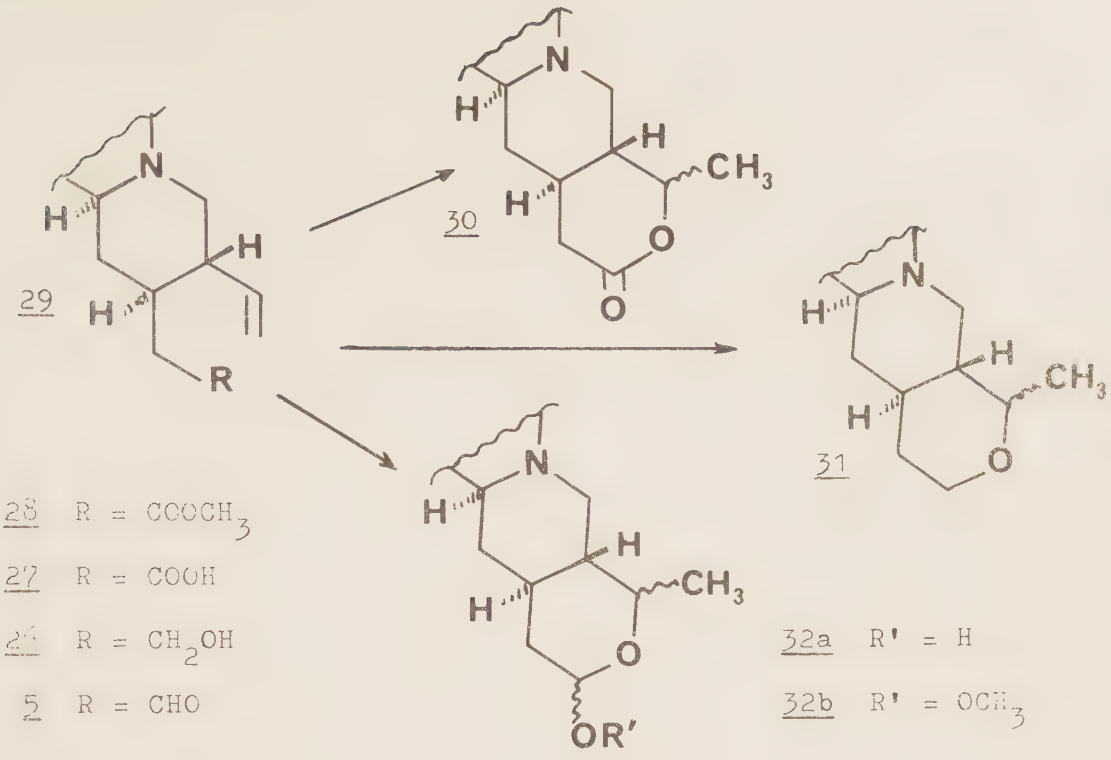
Considérations Générales

Le passage d'un alcaloïde indolique de type Corynane A aux types pentacycliques hétéroyohimbane B et Yohimbane C, implique l'élaboration d'un cycle supplémentaire :

- cyclisation carbone - oxygène (C_{19}-O) ⟶ hétéroyohimbane B
- cyclisation carbone - carbone (C_{17}-C_{18}) ⟶ Yohimbane C.



Dans le premier cas, le problème peut être résolu à partir de 29 par la formation d'une fonction lactone 30, d'un éther cyclique 31, d'un acétal 32b ou d'un hémiacétal 32a.



28 R = $COOCH_3$

27 R = COOH

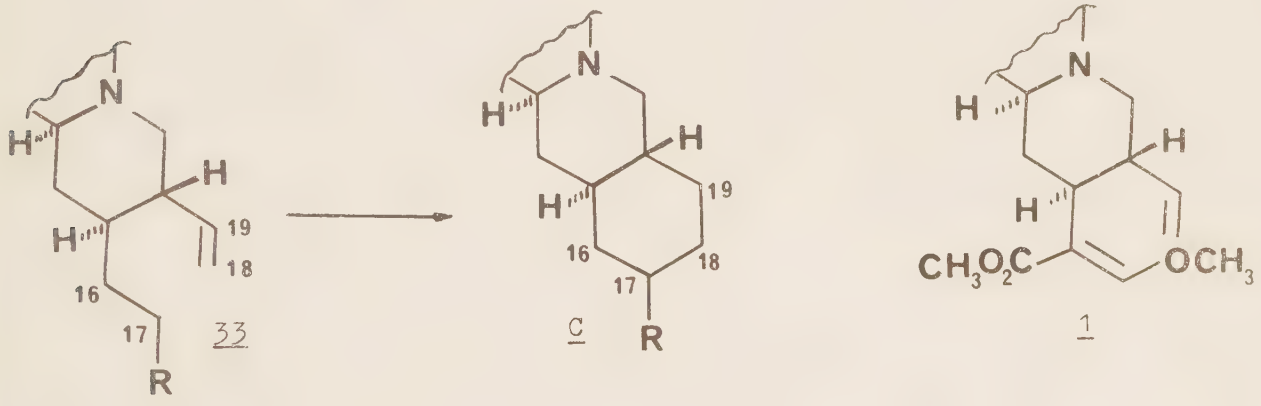
26 R = CH_2OH

5 R = CHO

32a R' = H

32b R' = OCH_3

Dans le deuxième cas, l'établissement de la liaison carbone-carbone peut résulter de la mise en oeuvre de diverses méthodes de cyclisation procédant soit par un mécanisme ionique (89) (90) (91), soit par une activation radicalaire (92) (93) (94) à partir de 33 diversement substituée.



La présence simultanée dans la Corynanthéine 1 d'une chaîne latérale vinylique et d'un enchaînement ß-méthoxy acrylate de méthyle (fonctions chimiquement dégradables), rend donc a priori toutes ces transformations envisageables de diverses façons :

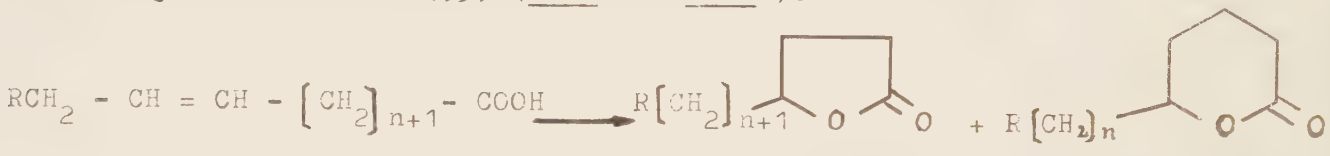
1°) par des réactions intervenant sans modification préalable de la double liaison vinylique (95) (97) (96) ;

2°) par des réactions ayant lieu après fonctionnalisation de la chaîne latérale éthylénique (112) (113) (114).

I - CYCLISATION N'IMPLIQUANT PAS LA MODIFICATION PREALABLE DE LA CHAINE VINYLIQUE

I - 1 - Fonction carboxylique et autres dérivés en 16

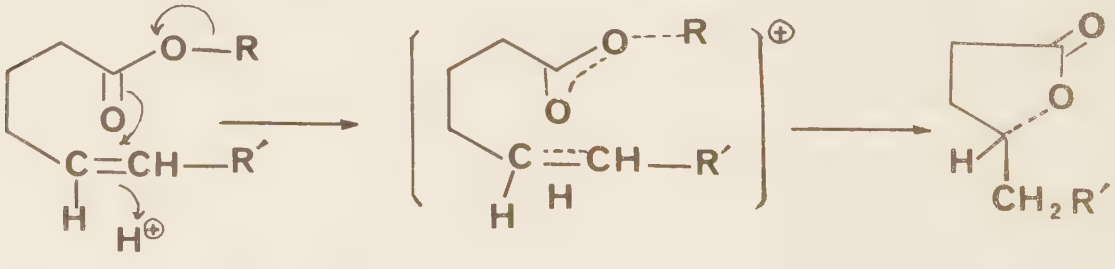
I - 1 - 1 - Cyclisation carbone - oxygène : les acides forts protoniques (acides polyphosphorique, sulfurique, formique, etc...) transforment, dans certaines conditions, les esters et acides oléfiniques en leurs dérivés δ ou γ lactones (95) (XXIIa et XXIIb).



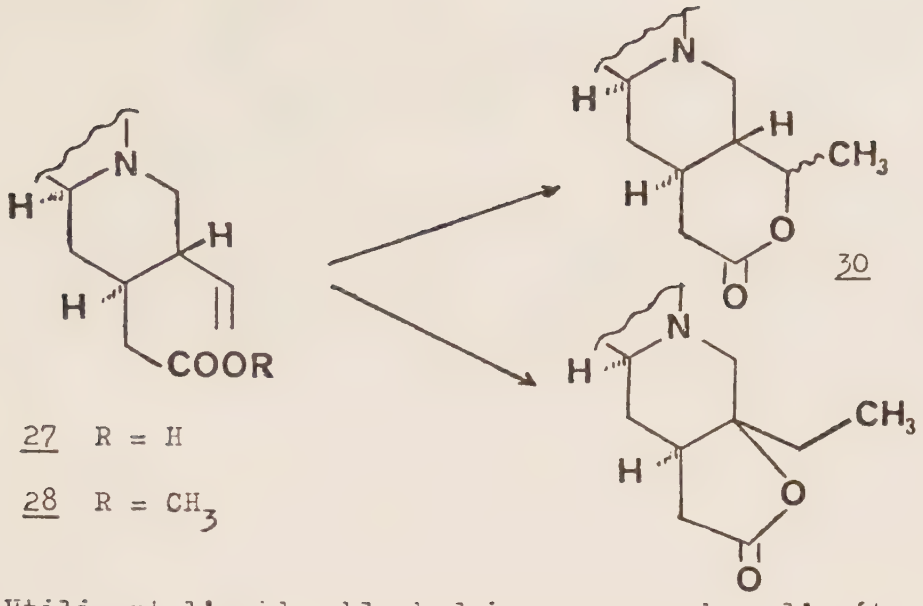
XXIIa XXIIb

Le caractère généralement stéréospécifique de nombreuses lactonisations effectuées sur des acides oléfiniques a, peu à peu, conduit à modifier le concept mécanistique de ROBINSON (96) qui tendait à séparer, d'une part l'addition de l'agent électrophile, d'autre part l'attaque du carbocation sur le groupe carboxyle .

D'après STORK et BURGSTAHLER (97), le cours stérique de la réaction consiste en un mécanisme concerté ou presque concerté, schématiquement ainsi représenté :



De très nombreux résultats expérimentaux soulignent l'intérêt porté à la lactonisation directe en synthèse organique (98), ce qui laisse présager, dans les mêmes conditions, la possibilité de réaliser des cyclisations analogues avec les dérivés 27 et 28.



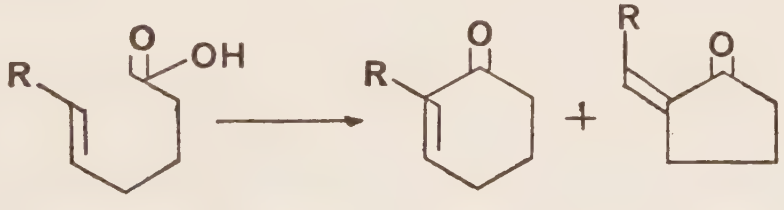
27 R = H

28 R = CH_3

30

Utilisant l'acide chlorhydrique gazeux dans l'acétone, Raymond-HAMET (99) avait fait état d'une telle cyclisation à partir de la Corynanthéine ; cependant, ces résultats ne semblent pas avoir reçu de confirmation et nos propres expériences ne permettent pas non plus d'aboutir à une telle conclusion.

I - 1 - 2 - Cyclisation carbone - carbone : selon toute vraisemblance, les mêmes dérivés 27 et 28 pourraient conduire à la formation du cycle Yohimbane C. Le pentoxyde de phosphore, le chlorure de zinc dans le mélange AcOH-Ac_2O, le chlorure d'étain, l'anhydride trifluoroacétique sont les réactifs utilisés (96) (91) (100).

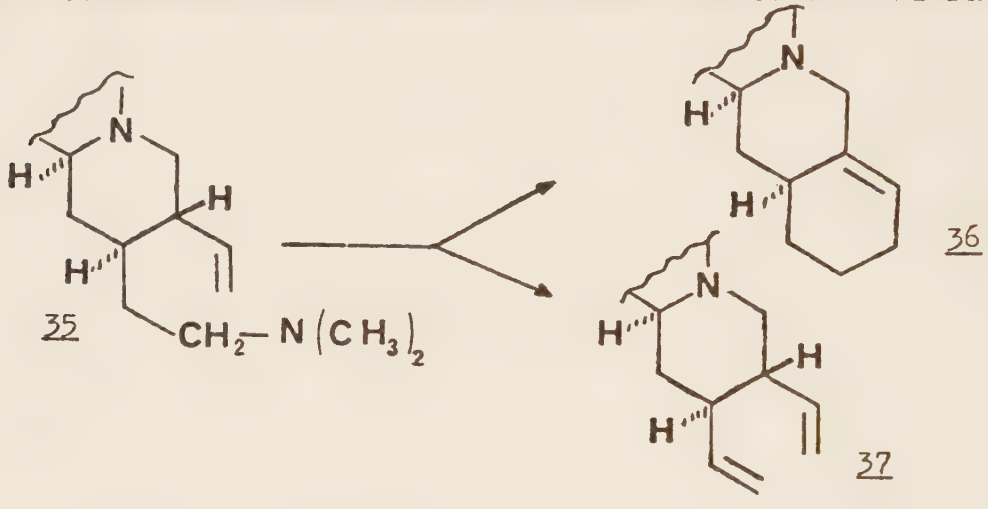


Le mécanisme de formation de ces cycloalkénones est très discuté ; certains auteurs postulent un ion acylium ou des complexes de coordination donneur-accepteur (91), d'autres font appel à un intermédiaire lactonique (101) (102). Il semble cependant peu vraisemblable, dans les conditions où FERRIER et TEDDER (103) isolent exclusivement le composé cyclohexénone XXIII qu'un intermédiaire de structure lactonique à sept éléments soit impliqué dans le processus de la réaction.

XXIII

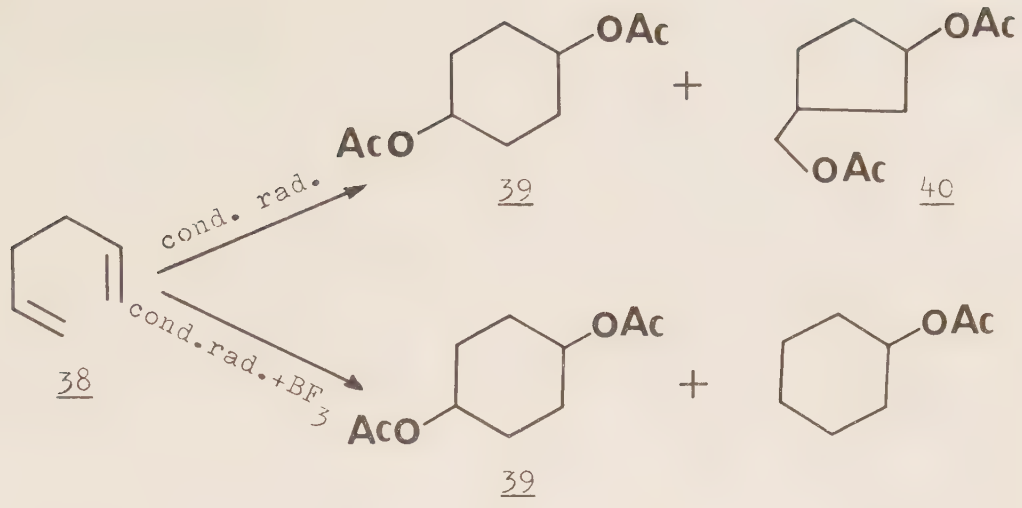
I - 1 - 3 - Fonction $-N(CH_3)_2$ en 17 (35). Le phénomène de participation mis en évidence (104) dans la réaction de dégradation des amines tertiaires selon HOFMANN (105) pourrait permettre d'envisager l'obtention du dérivé 36 par pyrolyse de l'amine 35.

Par contre, si le dérivé 37 se révélait être le principal produit de la réaction en raison même du mécanisme de l'élimination d'HOFMANN (E_2), une nouvelle possibilité de formation du squelette Yohimbane apparaîtrait dans la mise en oeuvre des conditions radicalaires.



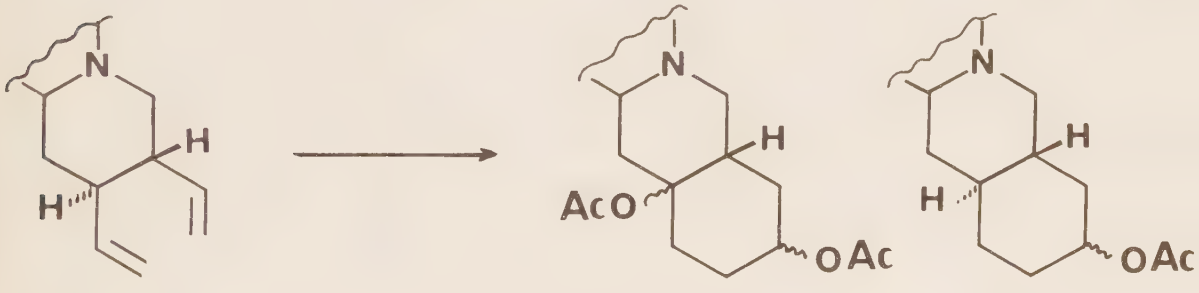
I - 1 - 4 - Fonction oléfinique 16-17 (37)

On sait en effet que l'addition radicalaire créant une liaison carbone-carbone, peut être intramoléculaire et conduire à la formation de cycles dont la taille dépend des facteurs thermodynamiques et cinétiques. La connaissance de ces deux facteurs peut permettre, dans le cas des radicaux en position δ d'oléfines , d'orienter la réaction vers la création de cycles pentatomiques ou hexatomiques (92a) (93) (106). Il a été montré (107), en particulier par M. JULIA et COLOMER (108), que le traitement du biallyl 38 par le tétracétate de plomb donne le mélange du diacétoxy-1,4 cyclohexane 39 et de l'acétoxy-1 méthylacétoxy-3 cyclopentane 40, la formation de ce dernier pouvant être supprimée par addition de BF_3 au milieu réactionnel.



38 39 40 39

Interprété en termes de mécanisme compétitif entre une cyclisation de radical libre conduidant au dérivé cyclopentanique 40 et une cyclisation cationique ayant pour conséquence la formation du composé cyclohexanique 39,ce résultat offre une alternative qui permettrait, par le jeu des réactifs (107) (108), de passer sélectivement de la dioléfine 37 à des structures de type Yohimbane 41 ou 42.

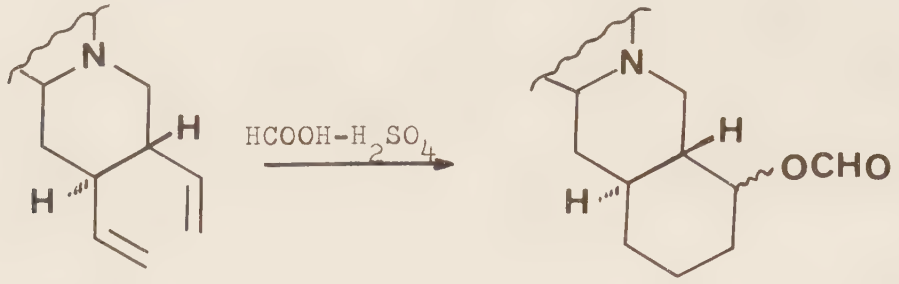


37 41 42

Cependant, la variété et la complexité des cyclisations radicalaires (109), notamment les conclusions auxquelles parviennent D.L. STRUBLE et coll. (93), amènent les auteurs à constater que les facteurs thermodynamiques et cinétiques doivent être assortis de considérations structurales (109) et stéréoélectroniques (93) pour permettre d'interpréter l'ensemble des produits formés.

De nombreux autres cas de cyclisation de polyènes terpéniques initiée par les acides protoniques sont également connus et diverses applications en synthèse organique ont été rapportées (110) (111).

On pourrait très certainement tirer partie de ces études et envisager ces réactions comme moyens de cyclisation permettant d'accéder au dérivé 43.



37 43

II - CYCLISATION APRES FONCTIONNALISATION DE LA CHAINE VINYLIQUE : CONDENSATIONS INTRAMOLECULAIRES

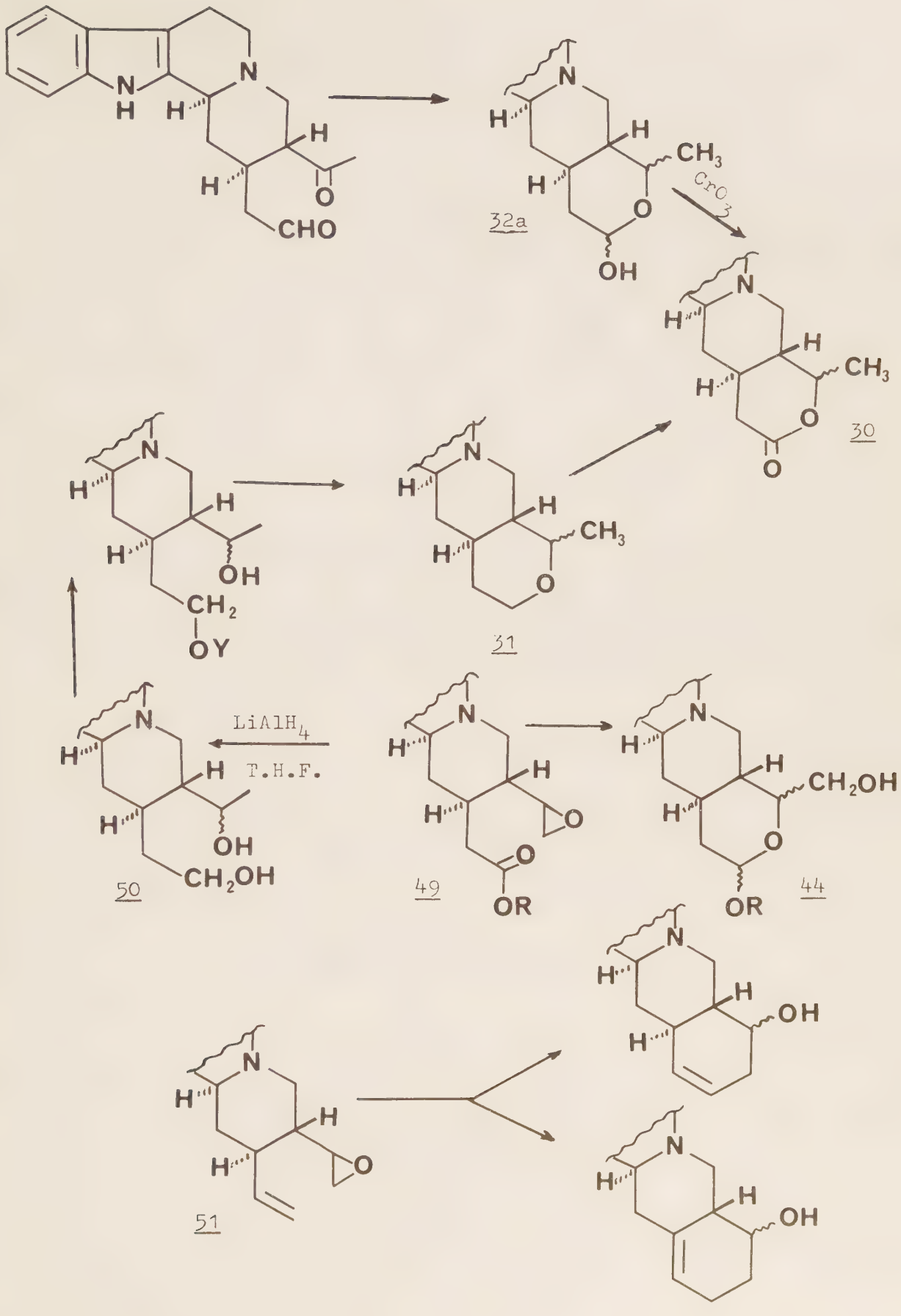
En se basant sur les différents exemples de cyclisation dont nous venons de faire un bref exposé, il semble que l'on puisse espérer parvenir directement au squelette hétéroyohimbane et Yohimbane en faisant réagir diverses fonctions sur la chaîne latérale vinylique (COOH, $COOCH_3$, oléfines, $-CH_2-N(CH_3)_2$, etc ...). Les réactions envisagées impliquent un processus ionique ou radicalaire. Par ailleurs, les chapitres précédents nous ont montré que l'enchaînement β-méthoxy acrylate de méthyle de la Corynanthéine pouvait être aisément modifié et remplacé par différents groupements fonctionnels.

La chaîne latérale vinylique pourrait, elle aussi, faire l'objet de telles modifications chimiques et conduire à diverses fonctions (alcool, cétone, ester, époxide, dérivés halogénés, etc ...). Il est donc possible d'envisager d'autres voies de cyclisation procédant en deux temps :

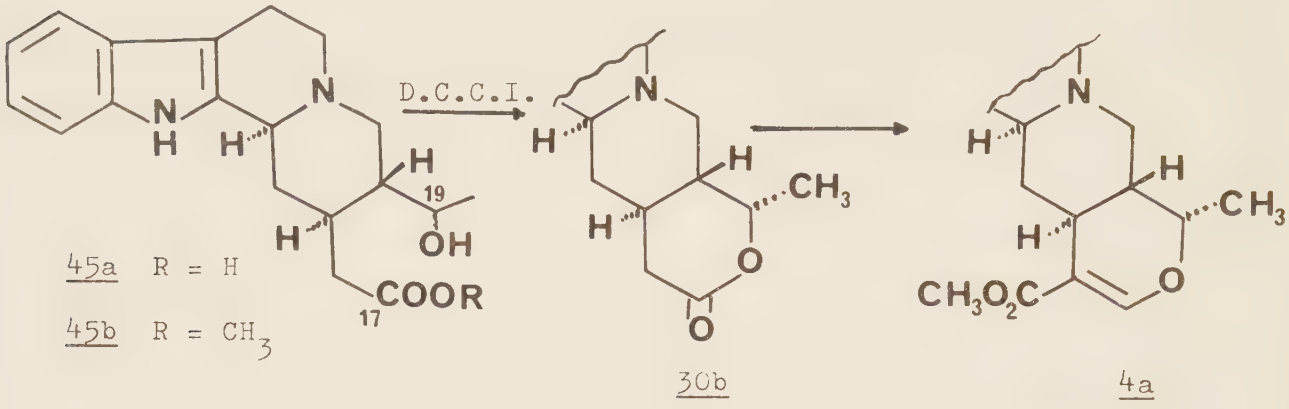
- fonctionnalisation de la double liaison latérale ;

- condensation entre la fonction créée et un groupement judicieusement choisi en 17. Ce qui permettrait d'accéder en particulier aux dérivés 32a, 30, 31, 44.

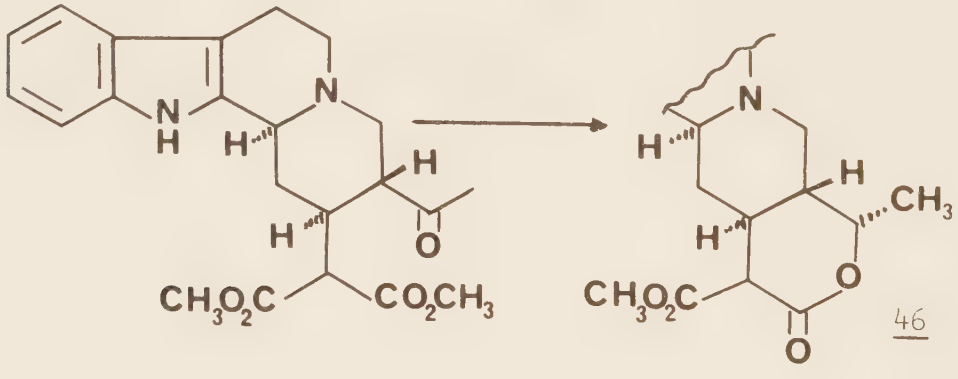
Divers exemples de cyclisation procédant de cette manière sont connus. C'est ainsi qu'au cours d'une synthèse totale de l'Ajmalicine 4a,


CHO
32a
CrO3
OH
CH3
30
31
OH
CH2
OY
LiAlH4
T.H.F.
50
49
OR
CH2OH
44
51

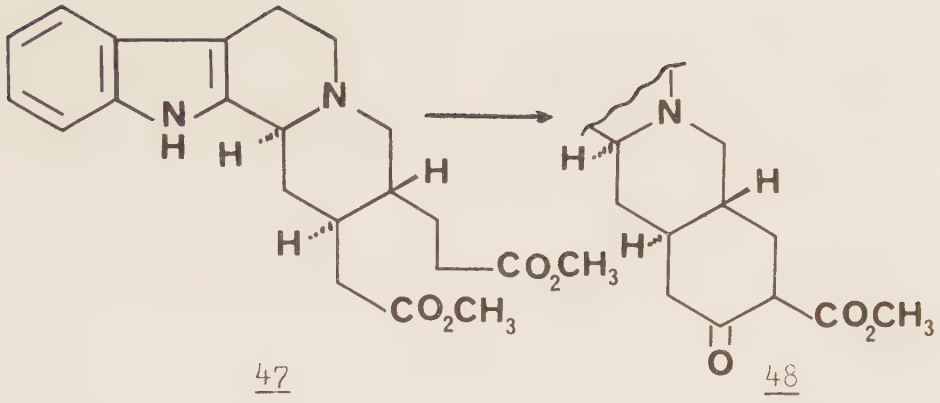
Van TAMELEN et coll. (112) forment le cycle E de l'hétéroyohimbane par condensation d'une fonction hydroxyle en 19 et d'un groupe carboxylique en 17 en présence de D.C.C.I. comme agent de déshydratation.



La lactone 30b est obtenue avec un meilleur rendement sans passer par l'intermédiaire 45a, en réduisant par $NaBH_4$ à -10° le composé céto-19 carbométhoxyle correspondant 45b. Par ailleurs, WINTERFELDT (113) utilise cette réduction par $NaBH_4$ de groupes carbonyles pour parvenir à la lactone 46 avec une stéréospécificité remarquable (C_{19}-CH_3).



Dans la même série indolique, SZÁNTAY et coll. (114) ont montré, lors d'une synthèse totale de la ± Yohimbine et ±β-Yohimbine, que le diester 47 était convertible en dérivé cyclohéxanique 48.



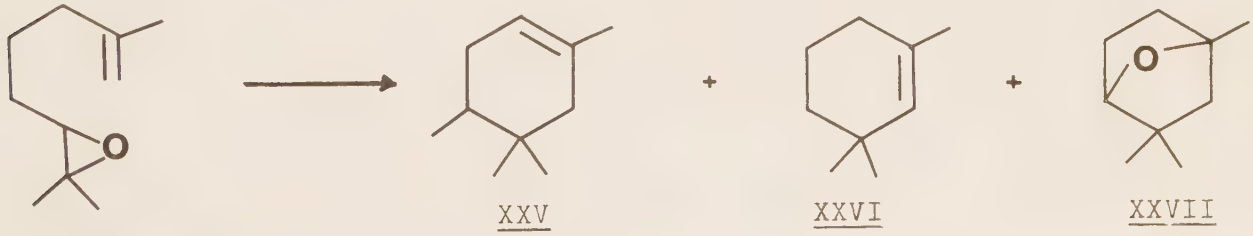
47 48

III - AUTRES SCHEMAS REACTIONNELS

III - 1 - Cyclisation oléfine-époxyde :

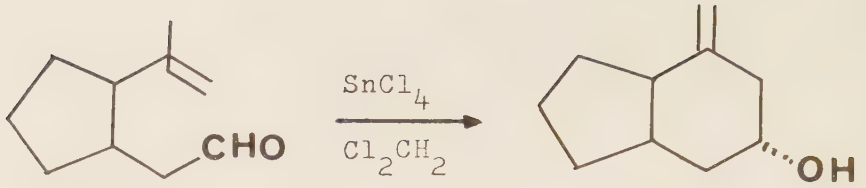
D'autres voies d'accès au système Yohimbane pouvant utiliser comme matière de départ les époxydo-18,19 (51) peuvent être proposées.

En étudiant la cyclisation du géranolène monoépoxyde XXIV par le trifluorure de bore en solution benzénique ou éthérée, GOLDSMITH (115) avait montré en effet que les principaux produits de la réaction étaient les deux isomères de structure cyclohexénolique XXV et XXVI, tandis qu'une faible quantité de XXVII était obtenue.



XXIV XXV XXVI XXVII

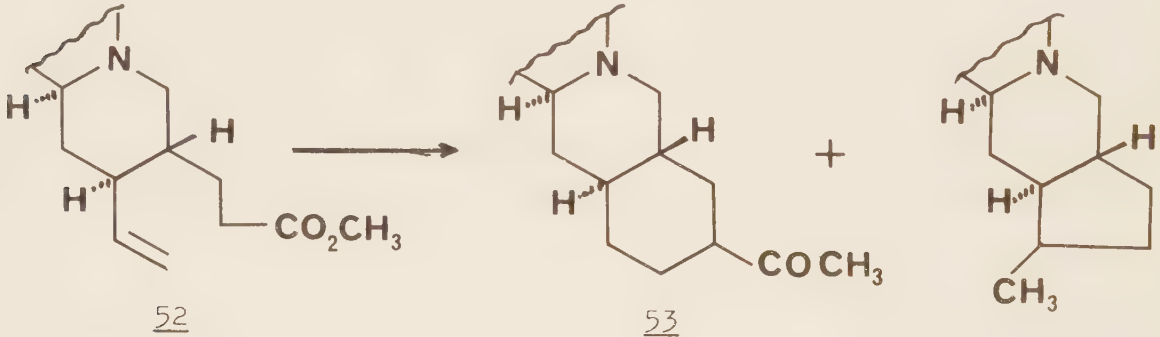
Dans les mêmes conditions Van TAMELEN et coll. (116) avaient rapporté la cyclisation du monoépoxy-acétate de farnésyle. Une cyclisation directe intramoléculaire d'aldéhyde éthylénique XXVIII avait été réalisée en milieu neutre et au moyen de chlorure stannique par ANDERSEN et coll. (75). Le composé obtenu avait la structure du méthylène cyclohexanol XXIX.



XXVIII XXIX

III - 2 - Cyclisation oléfines - ester méthylique en 18(52):

Par activation radicalaire (117) (118), on peut espérer aboutir au composé 53 dont on pourrait préférentiellement favoriser la formation par addition de BF_3 au milieu réactionnel (106) (107).



52 53

Ainsi, lorsqu'un atome d'oxygène est introduit en 19, en 18 ou 18-19, l'aldolisation, la solvolyse d'un groupement partant initialement fixé en 17, la déshydratation des diols, l'ouverture des époxydes, les activation radicalaires, apparaissent a priori comme autant de voies d'accès aux systèmes hétéroyohimbane et Yohimbane.

x x x
x x x x
x x x

Mais, ainsi que nous l'avions dit, toutes ces méthodes de cyclisation supposent, outre les fonctions réactives placées en 17, la présence d'un autre groupement fonctionnel au lieu et place de la chaîne latérale vinylique. Cette nécessité nous amène par conséquent à traiter le délicat problème de la fonctionnalisation d'une liaison éthylénique

impliquée dans un système polycyclique indolique. Il importe, en effet, de remarquer que les différents exemples de cyclisation cités en série indolique constituaient des schémas de synthèse totale et que les groupements fonctionnels impliqués dans les réactions préexistaient.

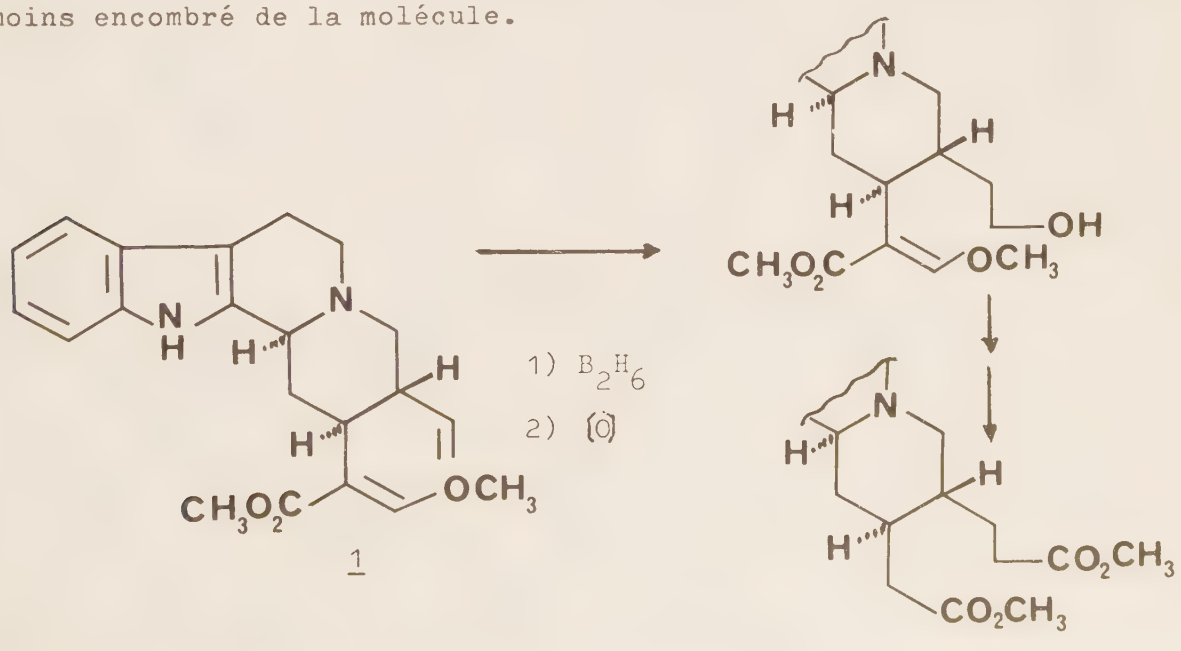
IV - FONCTIONNALISATION DE LA CHAINE LATERALE VINYLIQUE

Le problème pratique qui se pose donc est la transformation de la double liaison vinylique en une fonction oxygénée :

- cétone ou alcool en 19 ;
- alcool en 18 ;
- époxydo-18,19 ;
- ester carbométhoxyle en 18.

IV - 1 - Fonctionnalisation en 18

L'hydroboration des oléfines (119) (120), suivie de l'oxydation alcaline par l'eau oxygénée ou par l'acide chromique de l'organoborane intermédiaire, offre l'un des meilleurs moyens d'hydratation des doubles liaisons en raison de sa facilité de mise en oeuvre. De nombreuses études portant sur le mécanisme de la réaction (120) permettent de prévoir, dans le cas d'une oléfine dissymétrique, une addition anti-MARKOVNIKOV du borane. L'attaque débutant par une cis-complexation a lieu par le côté le moins encombré de la molécule.



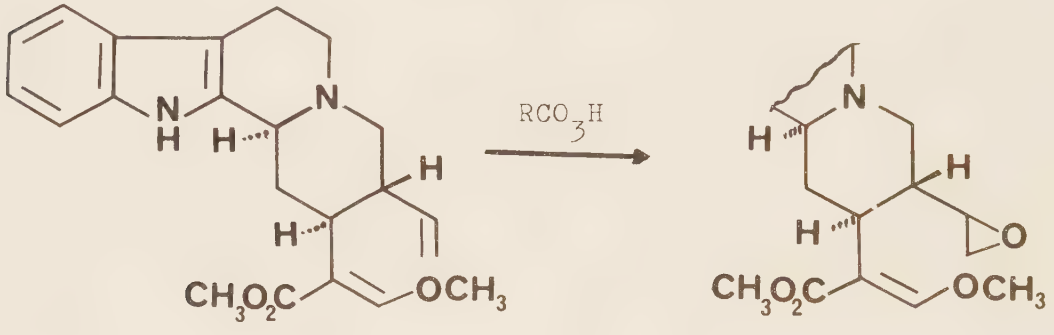
1

$$RCH = CH_2 + B_2H_6 \longrightarrow (RCH_2 - CH_2)_3B \xrightarrow{(O)} RCH_2 - CH_2 - OH$$

On peut donc, de façon formelle, envisager ce schéma réactionnel dans la transformation de la chaîne vinylique de la Corynanthéine 1.

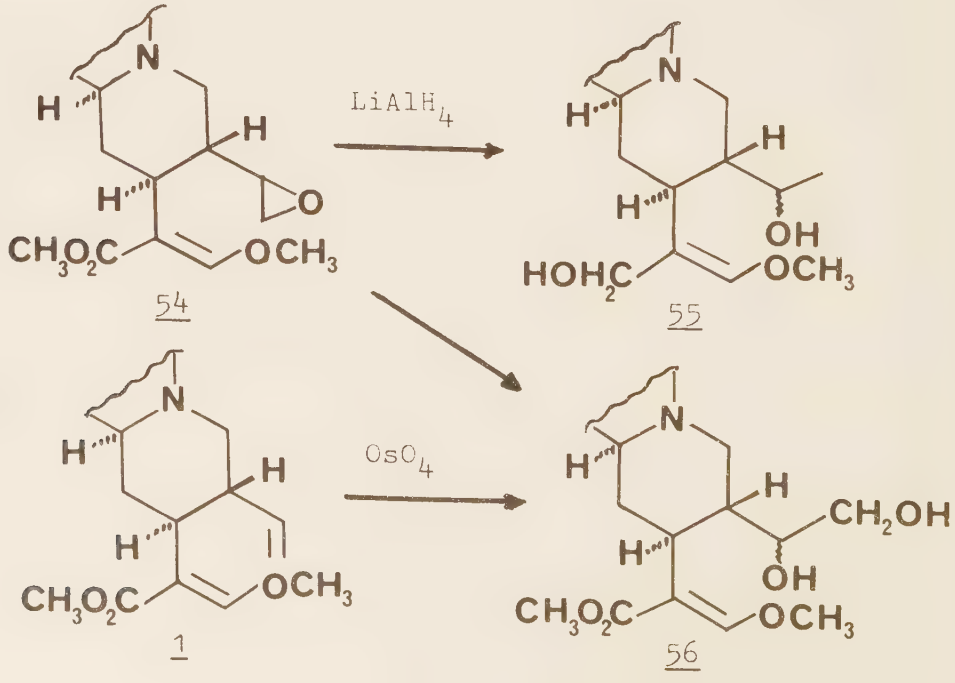
IV - 2 - Fonctionnalisation en 18-19 :

Il ressort de nombreux résultats expérimentaux d'époxydation d'oléfines (121) (122) (123) (124), que l'emploi d'un peroxyde ou d'un peracide permettrait d'effectuer la transformation de la chaîne vinylique en fonction oxydo-18,19 (54).



1 54

IV - 3 - Fonctionnalisation en 18 et 19 :



54 55

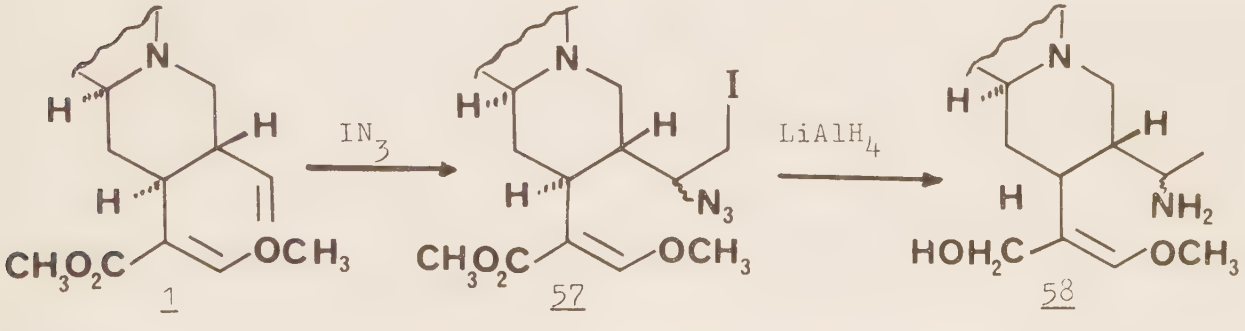
1 56

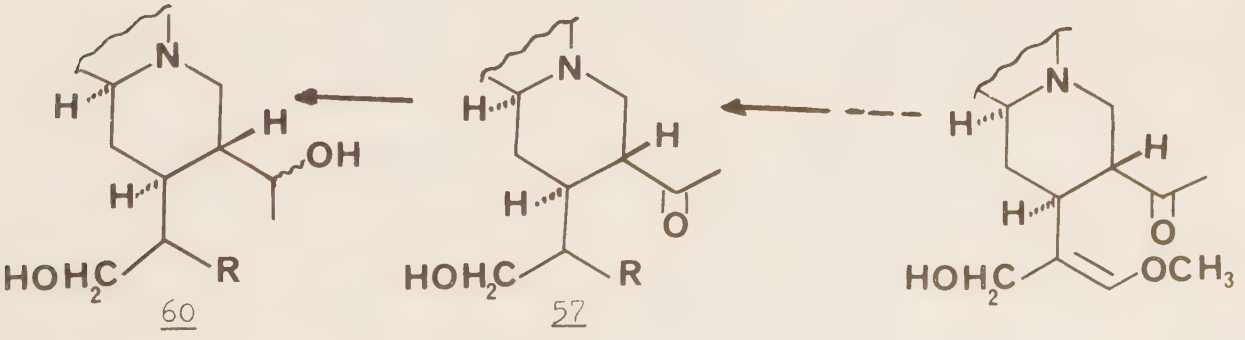
L'ouverture par $LiAlH_4$ de l'époxyde 54 ainsi préparé doit conduire essentiellement à un alcool en 19 (55). Si l'ouverture est réalisée dans des conditions acides, le diol 56 est obtenu. L'action du tétroxyde d'osmium sur la Corynanthéine aboutit également à l'obtention d'un tel dérivé (5).

IV - 4 - Fonctionnalisation en 19 :

Parmi les réactifs dont l'addition sur une oléfine équivaut à une hydratation, l'acide hypobromeux est l'un des plus utilisés en synthèse organique. En employant parfois la N-bromoacétamide (126) comme générateur de BrOH, il est possible d'additionner l'entité électrophile Br^+ suivi de l'attaque par OH^-. L'halohydrine ainsi formée peut être réduite ; l'alcool obtenu est le plus substitué.

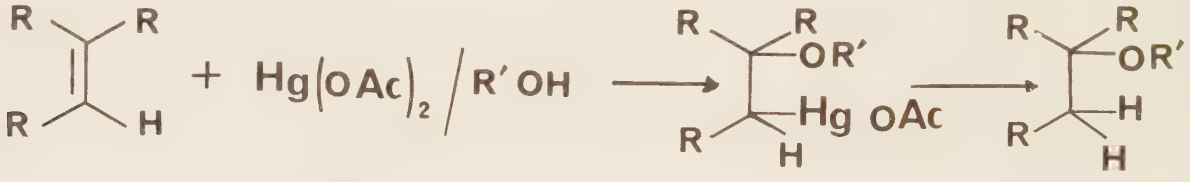
De tels composés hydroxylés peuvent aussi être obtenus par action de l'azoture d'iode selon un procédé décrit par FOWLER et coll. (127). Le passage du composé iodé 57 à l'amine 58 puis à la cétone 59 ou à l'alcool correspondant 60 relève des méthodes de la chimie courante.





Dans cette série de réactions permettant d'introduire un groupement fonctionnel sur la double liaison éthylénique, le procédé de préparation des alcools utilisant les intermédiaires organomercuriques apparaît comme une excellente possibilité.

L'emploi des sels de mercure en tant que réactifs électrophiles a été largement développé et communément décrit comme l'une des meilleures méthodes de synthèse des dérivés hydroxylés à partir d'une oléfine (126). La formation de l'organomercuriel, réalisée dans le sens Markovnikov, est toujours ou presque toujours suivie d'une réaction de démercuration. De ce fait, l'oxydation par les sels mercuriques se présente comme un moyen rapide pour parvenir à des composés organiques fonctionnalisés ou cyclisés dans des conditions réactionnelles exceptionnellement douces (129).

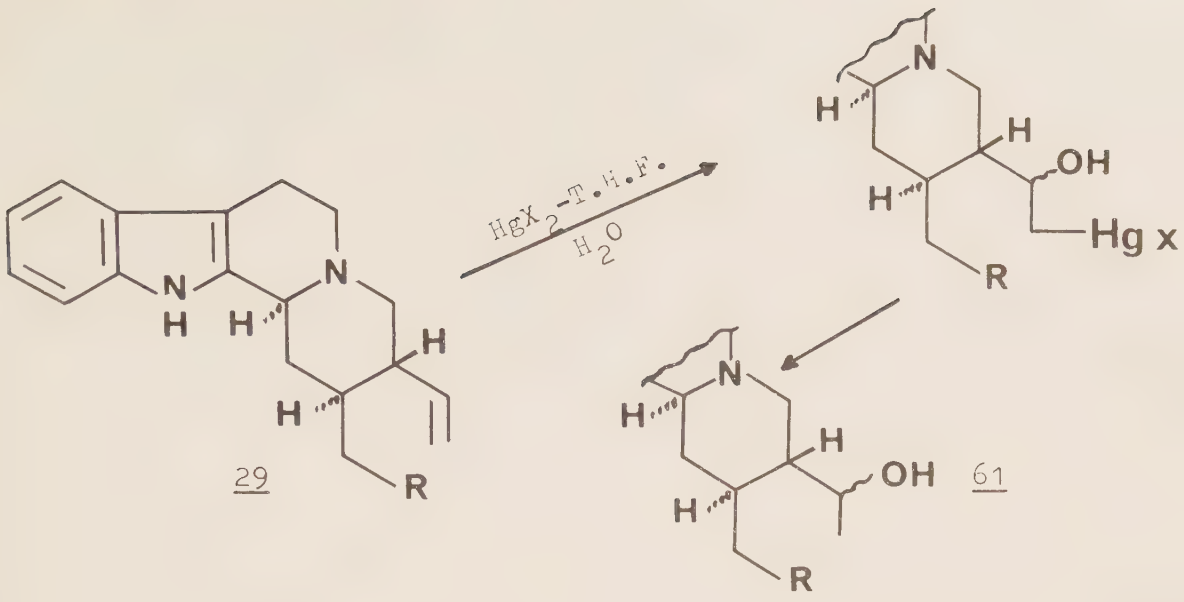


Une variété d'agents réducteurs incluant l'amalgame de sodium, l'hydrazine, les borohydrures de lithium et de sodium, l'aluminohydrure de lithium, a été employée, opérant dans divers milieux : alcools, éthers, milieu alcalin aqueux (128) (130b) etc...

Le mercuriel à réduire est généralement isolé sous forme de dérivé chloromercurique plus stable que le mercuriel initial.

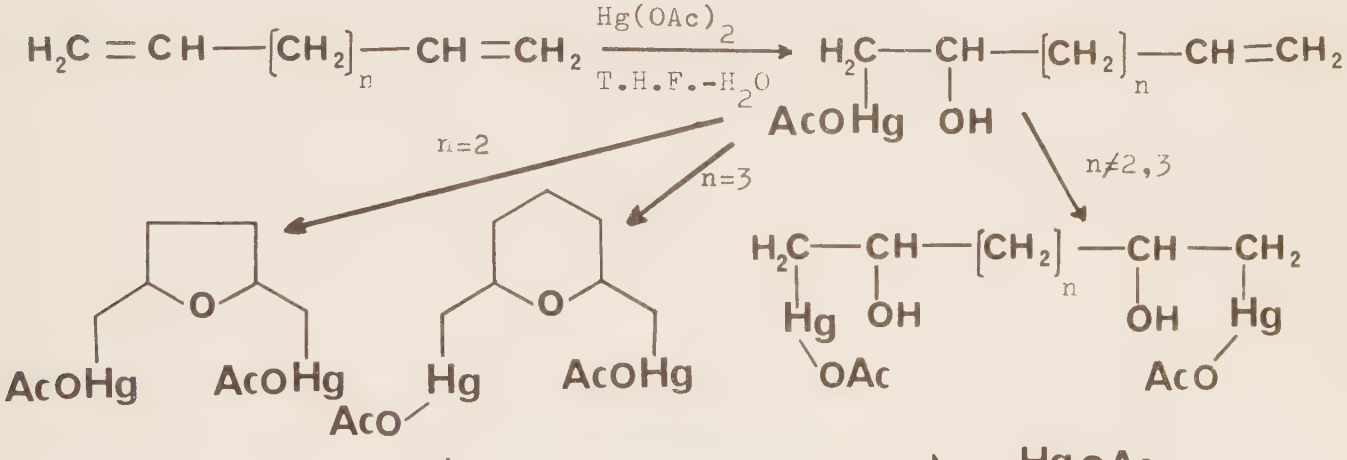
Un procédé "in situ" décrit par H-C. BROWN et GEOGHEGAN (130a) permet d'aboutir au composé organique en une seule étape sans isolement préalable de l'organométallique. Ce procédé qui utilise $NaBH_4$ ½M comme agent réducteur dans un milieu fortement alcalin (NaOH 3M), opère à la température ambiante et donne un excellent rendement. De plus, il présente l'intérêt particulier d'être rapide, ce qui est un avantage lorsque le mercuriel à réduire est instable et que l'on doit craindre une désoxymercuration.

Ce schéma de réaction devrait donc permettre de préparer les composés hydroxylés 61 sans trop de difficulté.

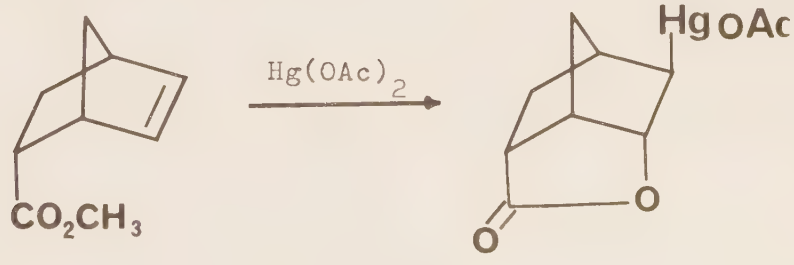


L'une des particularités les plus intéressantes de l'oxymercuration reste cependant son aptitude à promouvoir des réactions de cyclisation par l'établissement de liaison carbone-carbone et carbone-hétéroatome. Différents exemples montrent en effet que le phénomène

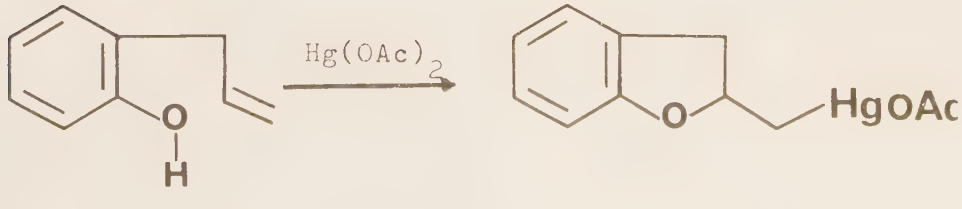
a)



b)



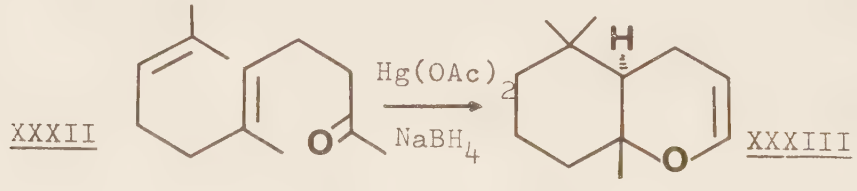
c)



de participation joue pleinement lorsqu'il existe dans la molécule soumise à la mercuration, une fonction oxygénée placée de manière à pouvoir intervenir dans la phase de stabilisation du centre déficient en électron. L'éther cyclique ou la lactone se forment alors avec un excellent rendement, même en solution aqueuse (128).

On dispose ainsi d'une méthode simple d'obtention de systèmes tétrahydrofuranique et tétrahydropyranique (129) (130). De nombreux exemples d'application lors de différentes synthèses organiques en témoignent toutes les possibilités de généralisation.

Tout récemment, la cyclisation stéréospécifique du composé XXXII a été élégamment réalisée par des auteurs russes (131), soulignant, d'une part, la facilité de formation des liaisons carbone-carbone et, d'autre part, l'aptitude réelle pour la fonction carbonyle à donner lieu à la participation dans les conditions de mercuration.



x x x
x x x x
x x x

Ainsi, d'un point de vue formel, il semble que l'on dispose d'un ensemble de procédés de cyclisation directe par lactonisation en milieu acides protoniques, par iodolactonisation (132), par formation de cycloalkénones au moyen des acides de Lewis ; ou, indirecte impliquant une fonctionnalisation préalable de la chaîne latérale vinylique. En fait, une analyse plus fine des diverses modalités proposées pour l'obtention des systèmes cycliques et la prise en considération des éléments structuraux de la molécule de départ, font ressortir plusieurs difficultés :

1°) l'usage des milieux fortement concentrés en acides forts (acides polyphosphorique, sulfurique, etc ...) est incompatible avec la présence éventuelle d'un groupement ester sur le substrat.

2°) l'emploi des méthodes photoexcitatrices (106) et autres promoteurs de radicaux (peroxydes) est à proscrire en raison de la sensibilité trop marquée du noyau indolique vis-à-vis de ces réactifs (133) (134) (135) (3).

- l'hydroboration pourrait être couplée avec l'oxydation chromique de l'intermédiaire organoborane (120), mais dans notre cas, il est connu que l'oxydation de l'alcool intermédiaire se poursuit jusqu'au stade de formation de l'acide. D'ailleurs cette méthode ne permettrait de résoudre que très partiellement le problème qui nous est posé. Il s'agit, rappelons-le, de former les squelettes hétéroyohimbane et Yohimbane à partir du système Corynane et de la façon la plus directe possible ; ce travail devant permettre d'apprécier les possibilités de cyclisation d'intermédiaires biogénétiques tels que la déméthylcorynanthéine (2, 2a, 2b).

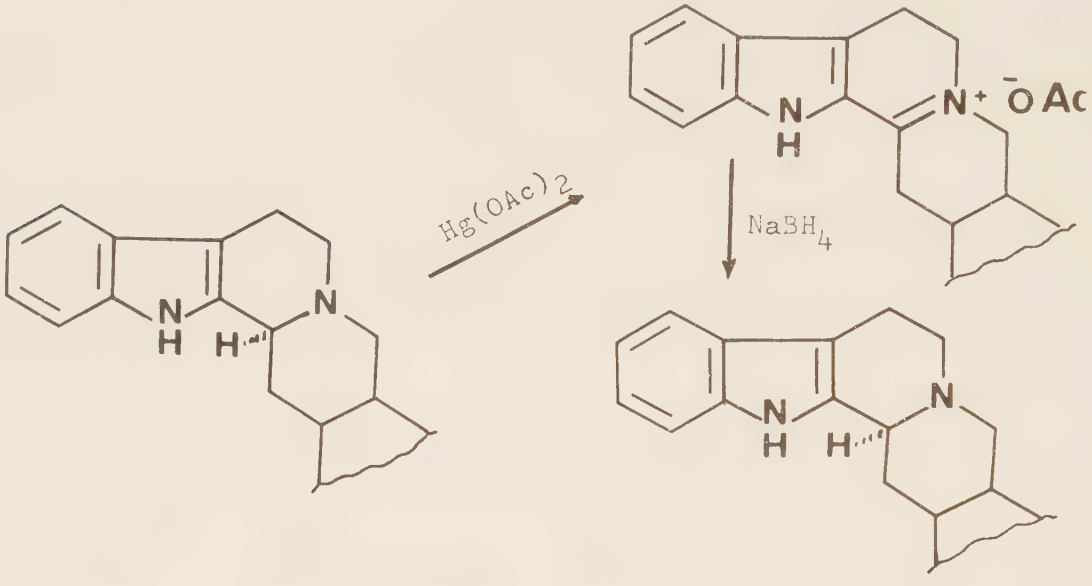
- Outre les difficultés soulevées par la fonctionnalisation proprement dite de la chaîne vinylique, les méthodes de cyclisation par condensations intramoléculaires n'offrent que peu d'intérêt, ayant largement été utilisées au cours des synthèses totales de ces alcaloïdes indoliques (112) (113) (114).

Par contre, l'oxymercuration-démercuration apparaît non seulement comme une méthode douce de fonctionnalisation des oléfines, originale en tant que telle en série indolique*, mais aussi comme une excellente technique de cyclisation carbone-carbone ou carbone-oxygène. Les produits susceptibles d'être obtenus sont en parfait accord avec nos hypothèses de travail. D'autre part, aucune des critiques soulevées ci-dessus ne s'applique à cette méthode. L'oxydation de la liaison C_3-N_b que l'on peut observer dans des conditions de traitement plus drastiques (AcOH-90°) est la réaction bien connue de formation des

---

* Au cours d'une synthèse totale d'alcaloïdes du groupe de l'hétéroyohimbane, des auteurs américains (55) ont utilisé une méthode de cyclisation carbone-oxygène entre un ester méthylique et une double liaison vinylique sur un dérivé de la pipéridine dans lequel la fonction azotée est neutralisée sous forme de benzamide. Leurs conditions opératoires sont différentes des nôtres et ne semblaient devoir conduire à une cyclisation carbone-carbone.

sels d'immonium à partir des alcaloïdes indoliques soumis à l'action de $Hg(OAc)_2$ (136). Mais ceci ne constitue pas, a priori, une limitation à l'emploi de ce réactif puisque sans difficulté, le sel d'immonium est stéréospécifiquement réduit par $NaBH_4$ (136) (137), permettant ainsi de retrouver, dans le cas présent, la stéréochimie 3α-H de la base initiale.



L'oxymercuration est donc la méthode retenue dans ce travail ; la démercuration est pratiquée selon la technique décrite par BROWN et coll. (130).

x

x x

CHAPITRE IV

OXYMERCURATION-DEMERCURATION

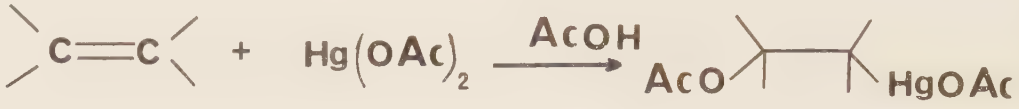
EN SERIE CORYNANE

I - CARACTERES GENERAUX DE L'OXYMERCURATION

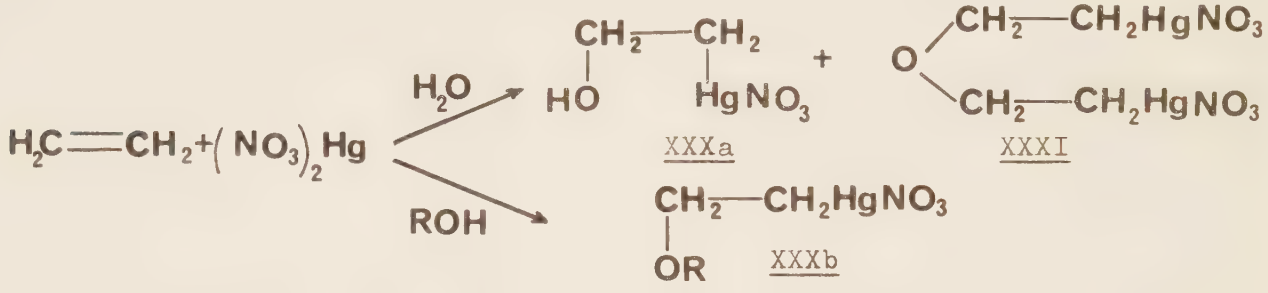
Les caractères généraux de l'oxymercuration, sa similitude avec les autres réactions d'additions électrophiles sur les doubles liaisons (Ag^+, Br^+) sont clairement établis (138). A l'heure actuelle, on considère les mercuriels comme des produits saturés résultant de l'addition de ^+HgX et RO^- sur la liaison oléfinique (128).

D'une manière générale, tous les solvants capables de dissoudre les sels de mercure peuvent être utilisés ; cependant, le mélange T.H.F. -H_2O, l'acétone aqueuse, l'acide acétique glacial, l'acétonitrile et le méthanol sont les plus couramment employés. Parmi les nombreux facteurs dont dépend le cours de la réaction (structure de l'oléfine,

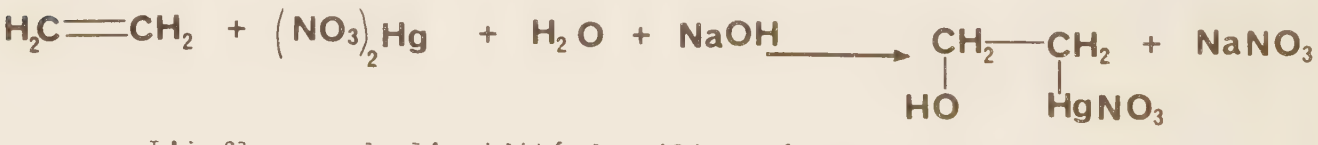
température, concentration de la solution, pH, etc ...) l'effet de solvant semble avoir été l'une des premières caractéristiques mises en évidence. SCHOELLER et coll. (139) avaient déjà souligné son rôle dans la phase de solvolyse des intermédiaires supposés. HUGEL et HIBON (140) avaient isolé un dérivé acétylé en opérant dans l'acide acétique glacé.



En solution aqueuse, les réactions au $(NO_3)_2Hg$ avec l'éthylène conduisent à deux composés dont les structures sont établies comme étant XXXa et XXXI ; en solution alcoolique un seul dérivé est obtenu XXXb.

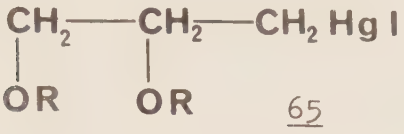


En ce qui concerne les sels de mercure, la préférence est donnée à l'acétate en raison de son caractère de sel dissocié plus marqué (128c). Les halogénures sont habituellement inertes. Lorsqu'on emploie le nitrate de mercure en phase aqueuse, il est nécessaire de neutraliser soigneusement l'acide formé jusqu'à apparition de sel basique, qui se redissout par addition de l'oléfine selon la réaction

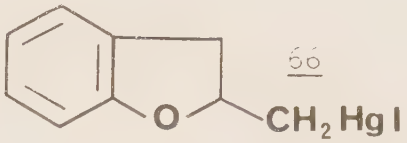


L'influence de l'acidité du milieu réactionnel sur l'oxymercuration est, en effet, un des facteurs les plus importants de cette réaction ; elle a fait par conséquent l'objet de plusieurs études (128a). La régénération de l'oléfine par décomposition des mercuriels en présence de traces d'acides minéraux a longtemps incité les auteurs à opérer dans des milieux neutres ou à pH~4 (acide acétique). Cependant, la stabilité particulière du dérivé dibenzoylé du 3-iodomercuri propane diol-2,3 65,

ou celle de l'éther benzofuranique 66, en présence d'acide chlorhydrique même à forte concentration paraît pour le moins en contradiction avec l'instabilité connue de certains mercuriels.

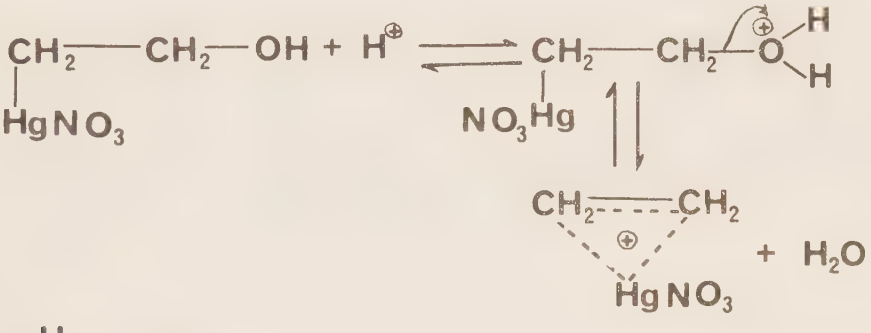


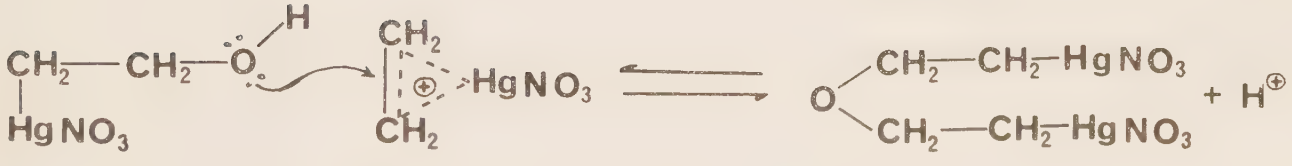
65



66

Par ailleurs, une étude systématique d'oxydation de quelques oléfines, réalisée par WRIGHT et coll. (141) dans les systèmes méthanol-$(NO_3)_2Hg$, H_2O-$(NO_3)_2Hg$ et en présence de différents catalyseurs acides (BF_3, acide tosylique, acide nitrique, etc...), démontre clairement la compatibilité de certains acides avec l'oxymercuration. De plus, l'obtention des éthers dans ces milieux acides est parfaitement rationalisée et interprétée en terme de catalyse acide.





En fait, ce phénomène d'instabilité ou de stabilité manifesté par les mercuriels en milieu acide doit être relié, d'une part à la structure de la molécule, d'autre part à la nature des anions présents dans le milieu. Les associations intramoléculaires oxygène-mercure, auxquelles s'ajoute la grande affinité des anions halogénures pour le métal, seraient responsables des éliminations observées (126c).

x

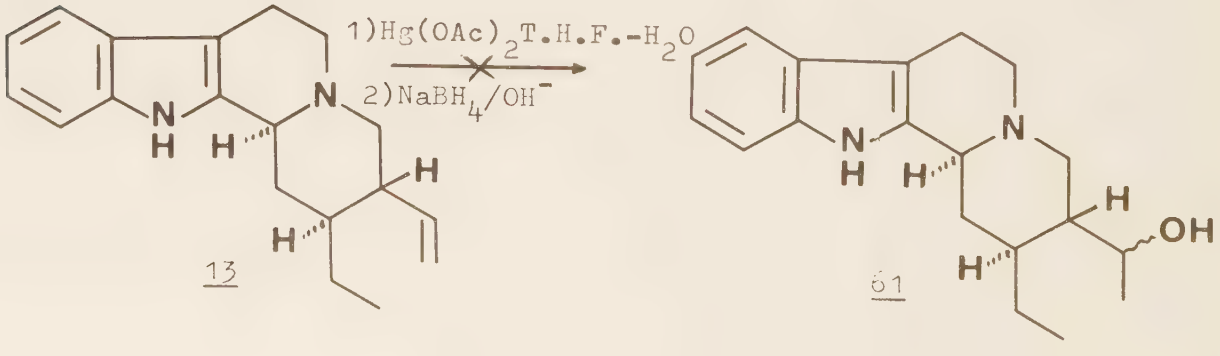
x x

Il ressort donc de cette analyse que l'oxydation des composés oléfiniques par les sels de mercure est généralement une réaction effectuée en milieu neutre ou faiblement acide. Le nucléophile nécessaire dans la phase solvolytique est le plus souvent l'eau, l'anion du sel de mercure ou le méthanol lorsque celui-ci intervient dans le milieu. Dans certains cas cependant, l'action du sel basique nécessite une catalyse acide et les mercuriels obtenus sont stables.

Afin de mettre au point les conditions expérimentales et vérifier si l'hypothèse précédemment émise concernant la compatibilité de l'oxymercuration avec un système indolique est exacte, nous avons choisi le Corynanthéane 13 comme substrat le mieux indiqué pour tester la méthode. L'étude de la mercuration cyclisante proprement dite doit être réalisée sur les différents dérivés de la Corynanthéine préparés à cet effet 26, 27, 28, 5, 2.

II - OXYMERCURATION - DEMERCURATION DU CORYNANTHEANE 13

Soumis au traitement par un équivalent molaire de $Hg(OAc)_2$ en présence de T.H.F. - H_2O dans les conditions préconisées par BROWN et coll. (129b) (130), le Corynanthéane 13 n'a pu conduire à un produit résultant d'une hydratation. Plusieurs autres essais ont été successivement effectués dans l'acide acétique, l'acétone aqueuse, mais n'ont pas abouti au résultat attendu, le composé de départ étant retrouvé inchangé à la fin de la réaction.



13 61

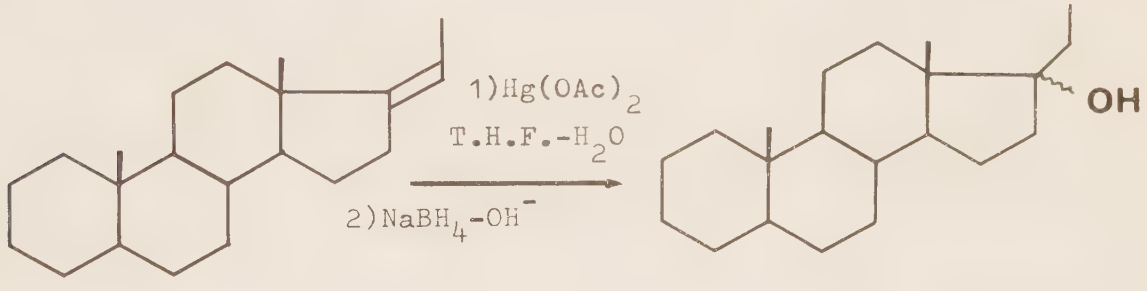
Ces premiers échecs semblaient véritablement poser un problème de réactivité dont il était important de rechercher l'origine. Rappelons que le substrat étudié comporte :

- un noyau indolique ;

- un azote basique (156) ;

- une double liaison vinylique, autant de centres susceptibles de réagir avec le réactif électrophile.

Mais, avant de chercher plus loin, une vérification préalable de la valeur des conditions réactionnelles choisies a été effectuée en soumettant le composé stéroïdique 67a à l'oxymercuration - démercuration selon le protocole opératoire ci-dessus. Un dérivé non oléfinique a facilement été isolé, dont l'étude structurale a conduit à la conclusion qu'il s'agit bien d'un hydroxy-17 prégnane 67b ($M^{+\bullet}$ = 304).



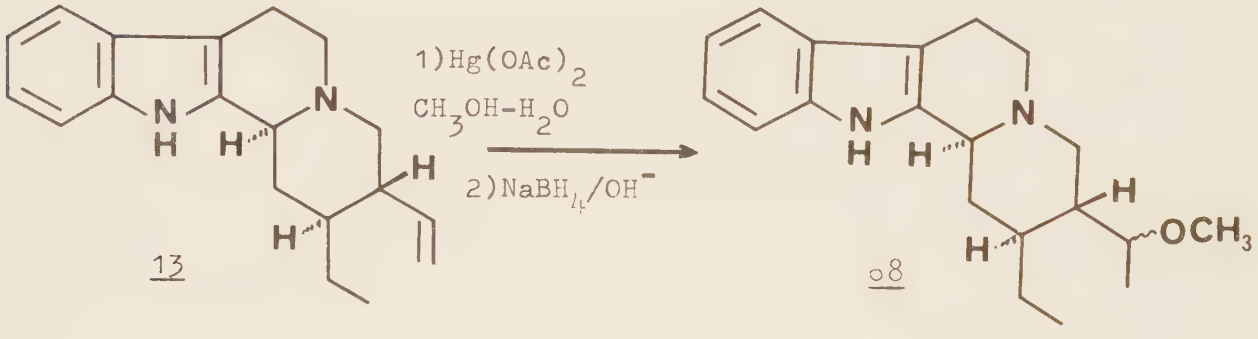
67a 67b

Ce résultat s'oppose donc clairement à ceux des essais réalisés sur le Corynanthéane 13 et porte à croire que l'oxymercuration de la liaison vinylique impliquée dans le système indolique doit être soumise non seulement aux lois d'hydratation par les sels de mercure, mais aussi à d'autres phénomènes dont le plus apparent semble être la manifestation de la basicité de l'azote N_b. Il apparaît, en particulier, même à la température ambiante à laquelle ont lieu nos essais, que le sel métallique est susceptible de réagir avec le doublet de l'azote, ce qui a pour effet de diminuer sa disponibilité vis-à-vis de la double liaison vinylique. Si telle est l'unique raison pouvant justifier les échecs précédents, l'usage d'un excès de réactif doit palier au déficit et conduire par conséquent aux dérivés hydroxylés attendus.

Cependant, les expériences menées dans ce sens en présence de deux équivalents molaires (au lieu d'un éq.) de $Hg(OAc)_2$ se sont malgré tout soldées par les mêmes insuccès.

Dès lors, il semblait évident qu'à l'influence de l'azote s'ajoute vraisemblablement, dans ce cas, l'insuffisance de la force nucléophile du milieu.

Limités d'une part par le fait qu'un trop large excès de $Hg(OAc)_2$ ne constitue pas une solution au problème, mais gêne au contraire l'évolution de la réaction par formation de sels de Hg^I insolubles, d'autre part par l'insolubilité des alcaloïdes indoliques dans des mélanges de solvants non hydroxylés à forte dilution d'eau, nous avons alors décidé d'utiliser le couple méthanol-eau (4-1).

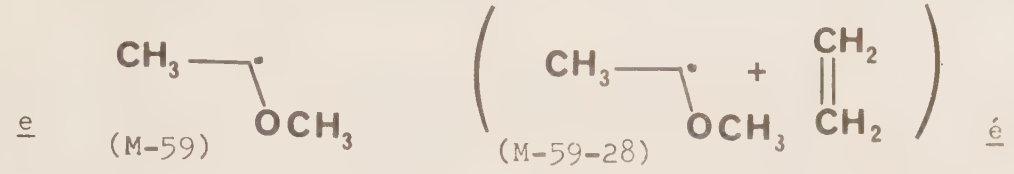


13 68

Dans ces conditions, le Corynanthéane 13, après traitement pendant 2 heures par 2 éq. molaires de $Hg(OAc)_2$ et réduction par $NaOH/NaBH_4$, conduit à un produit qui est extrait par du chlorure de méthylène. Une étude analytique en CCM montre un mélange constitué surtout par le produit de départ et par des produits plus polaires en faible quantité. La chromatographie sur colonne d'alumine II-III permet d'isoler un dérivé cristallisé dans le méthanol et dont l'étude structurale par les méthodes physiques d'analyse a très rapidement permis de proposer la formule 68.

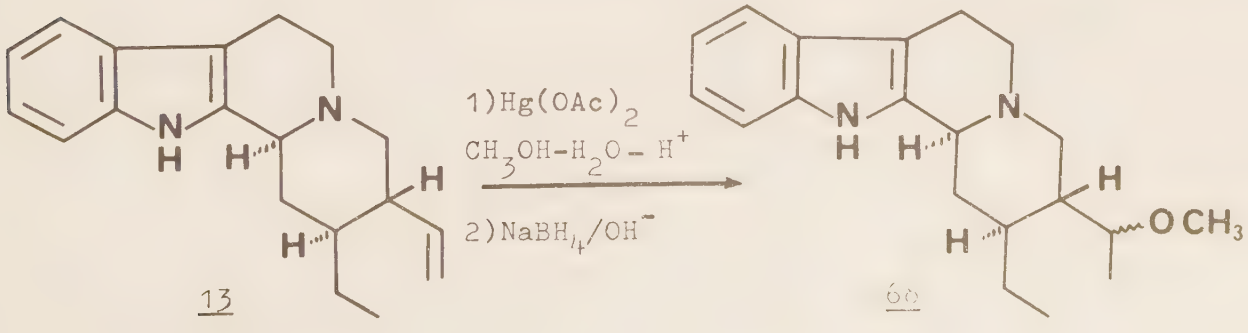
Le spectre de RMN montre en effet un doublet de méthyle à 1,10 ppm (J=6Hz) et un singulet de méthoxyle à 3,33 ppm. Le spectre de

masse est caractérisé par l'ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 312 et par des fragmentations M-59 et (M-59-28) traduisant la perte des enchaînements e et é.



Le Corynanthéane 13 manifeste donc une certaine réactivité lorsque la réaction est conduite en présence du méthanol, ce qui aboutit à la formation d'un dérivé d'addition méthoxylé en 19. Ce résultat est en accord avec l'hypothèse précédente concernant le rôle de la force nucléophile. Cependant, la présence d'un nucléophile, condition nécessaire, ne semble pas suffisante pour rendre la réaction quantitative puisque, même en prolongeant considérablement le temps de réaction, on ne note qu'une légère amélioration de rendement global. On peut donc penser que les difficultés rencontrées au cours des essais précédents sont étroitement liées, comme il a déjà été dit, à la présence d'un azote basique sur le substrat.

Dès lors, l'effet catalytique des acides étant connu dans l'oxymercuration, il a semblé judicieux d'effectuer un essai en présence d'un acide. On pouvait penser en effet que la réactivité de la fonction amine serait modifiée puisqu'elle serait au moins partiellement salifiée. En fait, lorsqu'une quantité catalytique de NO_3H (2.10^{-3}M) est ajoutée au milieu, le produit de départ disparaît très rapidement. Le résidu brut obtenu est assez complexe en CCM mais la séparation par chromatographie permet aisément d'isoler un dérivé cristallisé avec un rendement de 40%. Les constantes physiques de ce composé obtenu après



13 60

addition d'acide nitrique sont identiques à celles du dérivé 68 ; d'autre part, la composition qualitative des deux réactions est la même.

L'analyse par RMN et CCM des eaux-mères de cristallisation suggère la présence d'un autre dérivé méthoxylé dont la structure n'a pu être prouvée de façon rigoureuse en raison de sa faible proportion dans le mélange. On peut néanmoins penser qu'il s'agit d'un isomère du composé 68, une isomérie sur le carbone-3 étant exclue puisque la stéréosélectivité bien connue de la réduction par $NaBH_4$ des sels d'immonium susceptibles de s'être éventuellement formés, conduit à la rétention de configuration. Cette isomérie ne peut donc concerner que le carbone-19.

Il ressort donc de cette étude préliminaire qu'il est nécessaire, pour obtenir une addition sur la double liaison vinylique du système corynane de travailler :

a) en présence d'un nucléophile relativement fort ;

b) en présence d'un catalyseur acide.

On constate en outre que, dans le mélange méthanol/eau, seuls les dérivés correspondant au solvant de plus forte nucléophilie sont obtenus de façon appréciable.

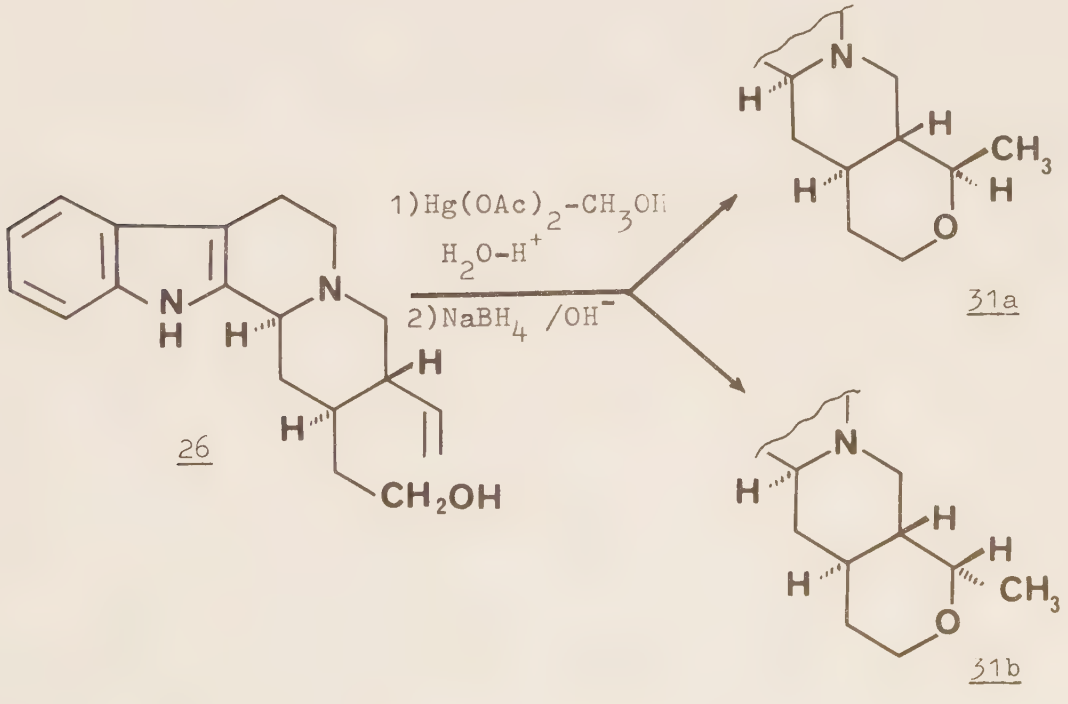
L'addition d'acide accélère la réaction sans modifier la composition chimique du mélange réactionnel.

Ces considérations justifient le choix du milieu réactionnel suivant (CH_3OH-H_2O-H^+) pour la poursuite de notre travail.

III - OXYMERCURATION - DEMERCURATION DU CORYNANTHEOL 26 :

FORMATION D'ETHERS PYRANIQUES HETEROYOHIMBANES 31a et 31b

Les résultats précédents nous ont incités à étudier ensuite la mercuration cyclisante du Corynanthéol 26, molécule comportant une fonction alcool primaire. On sait en effet que la nucléophilie d'un tel groupement est très voisine de celle du méthanol et que, d'autre part, les réactions de voisinage sont possibles dans l'oxydation par les sels de mercure. Les réactions de participation étant toujours favorisées par rapport aux réactions d'attaque externe, on pouvait prévoir que la formation des dérivés méthoxylés d'addition en 19 devrait être limitée et que les composés de type hétéroyohimbane 31a et 31b devraient être obtenus de façon prépondérante. C'est ainsi que, dans les conditions définies au paragraphe précédent, l'action de l'acétate de mercure transforme le Corynanthéol 26 en un mélange relativement peu complexe d'après l'analyse en CCM.



Par les moyens habituels de séparation et de purification, on isole les deux produits majoritaires de la réaction (rendt 60%).

III - 1 - ETUDE STRUCTURALE ET STEREOCHIMIE DE 31a et 31b

III - 1 - 1 - Structure

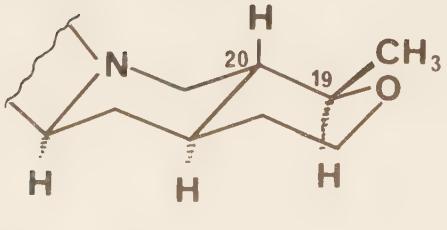
Le spectre de masse ($M^{+\bullet}$ = 296) et l'analyse centésimale conduisent pour 31a et 31b à la formule $C_{19}H_{24}ON_2$; ces composés sont donc isomères du produit de départ. Les R_f, les spectres infra-rouge et de RMN sont cependant différents de ceux de l'alcool initial. La présence dans le spectre de RMN à 1,19 ppm pour 31a et à 1,18 ppm pour 31b d'un doublet de méthyle est caractéristique de l'enchaînement R'O-CHR"-CH_3 ; ce qui suggère bien l'existence de composés cycliques de type éthers pyraniques 31a et 31b.

III - 1 - 2 - Stéréochimie :

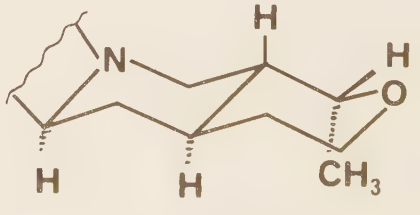
L'analyse du spectre permet en outre d'établir sans ambiguïté la stéréochimie de chacun d'eux.

On sait en effet que le remplacement d'un atome de carbone par un atome d'oxygène dans un système cyclohexanique ne modifie pas les angles dièdres de façon significative. On peut, par conséquent, avec une bonne précision, analyser les protons du système hétérocyclique en appliquant la règle de Karplus (142).

Dans le dérivé 31a (48%), le signal du proton en 19 apparaît sous forme d'un multiplet dont on peut tirer deux valeurs de constante de couplage : J_1 = 9,5 cps (de type axial-axial), J_2 = 6,5 cps. Cette valeur de J_2 étant celle de H-19 et C-19—CH_3, on en déduit que J_1 caractérise



31a



31b

l'interaction H_{19} et H_{20} tous deux axiaux. Une orientation β-équatoriale est donc ainsi attribuée au méthyle dans 31a. Dans l'isomère 31b (12%), la stéréochimie du méthyle est nécessairement α-axiale.

Si l'obtention de deux produits cyclisés épimères en 19 est un résultat qualitativement prévisible, il n'en est pas de même de la disproportion observée entre ces épimères. Ce fait tend à suggérer qu'il existe un sens préférentiel d'attaque par le sel de mercure, phénomène auquel nous donnerons une interprétation lors de la discussion de nos résultats.

L'étude complète du produit réactionnel n'a pas permis de mettre en évidence des quantités notables de dérivés ouverts substitués (CCH_3, OH, OAc) ; mais le fait qu'on ait obtenu seulement 60% des dérivés 31a et 31b amène à admettre la possibilité de réactions secondaires dues à la présence du méthanol et d'eau dans le milieu.

III - 2 - REACTION DANS L'ACIDE ACETIQUE

L'acide acétique est couramment utilisé comme solvant d'oxymercuration et bien que les essais sur le Corynanthéane 13 ne nous aient pas permis d'isoler des dérivés d'addition, il n'en demeure pas moins que ce solvant constitue un milieu favorable (128). Dans le cas présent, le rôle de nucléophile joué par la fonction alcool primaire est établi ; on peut admettre que la catalyse acide sera assurée par le solvant et que dans ces conditions la cyclisation doit opérer.

L'oxymercuration-démercuration de 26 dans l'acide acétique fournit, comme prévu, les éthers 31a et 31b mais la réaction de cyclisation est très lente. Au contraire, si des quantités catalytiques d'acides forts (NO_3H, ClO_4H) sont ajoutées au milieu, le cours de la réaction devient tout à fait identique à celui observé dans les conditions standard ($MeOH-H_2O-H^+$). Le rendement ne dépasse pas 60% en produits cyclisés et le mélange réactionnel a la même composition quantitative (4/1 31a/31b.

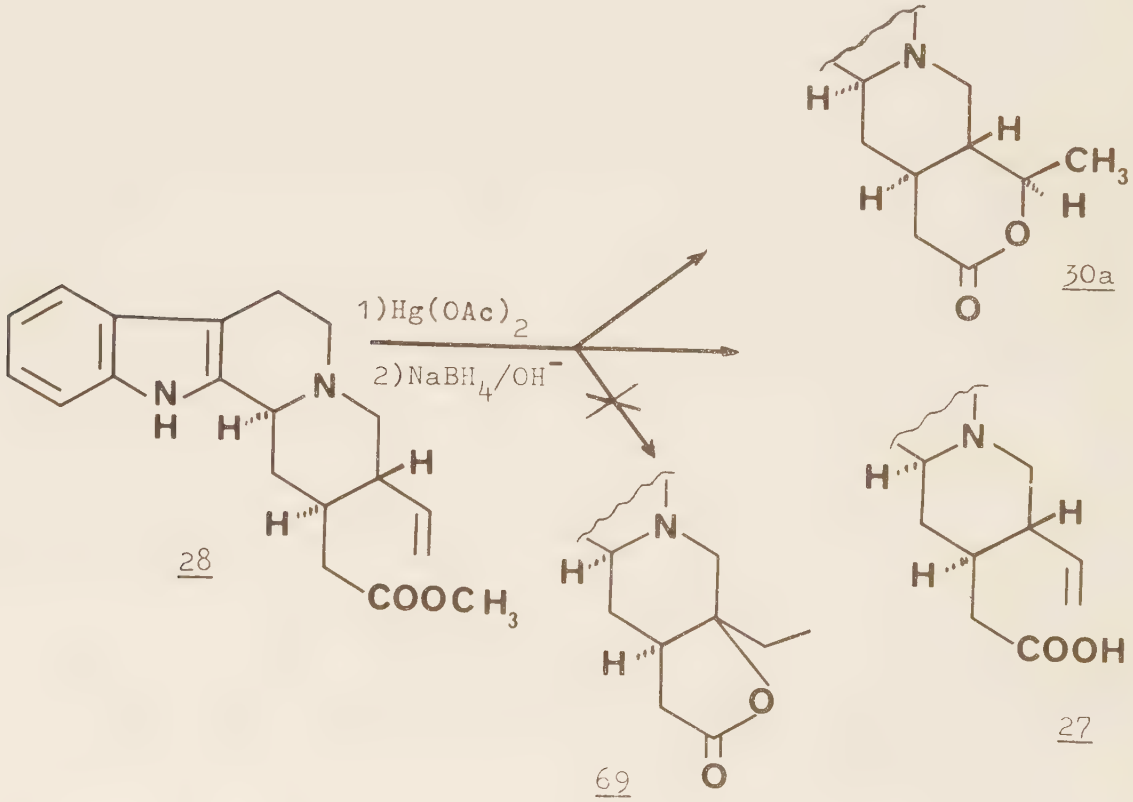
On peut donc conclure que les conditions opératoires définies lors de l'étude du Corynanthéane peuvent être généralisées et que la catalyse par un acide fort est bien indispensable.

IV - OXYMERCURATION DU CORYNANTHOATE DE METHYLE 28 ET DE L'ACIDE CORYNANTHOIQUE 27 : FORMATION D'UN CYCLE E LACTONIQUE

L'un des intermédiaires-clés recherchés dans l'élaboration du cycle E au cours des synthèses totales d'hétéroyohimbines $\Delta_{16,17}$ est la lactone 30 obtenue par condensation intramoléculaire de fonctions oxygénées (112) (113).

Nous avons, au début de cet exposé, énuméré quelques méthodes susceptibles de réaliser ce cycle lactonique (95).

L'investigation systématique par oxymercuration-démercuration nous amène comme prévu, à examiner les possibilités de cyclisation du corynanthoate de méthyle et de l'acide corynanthoïque dans les conditions précédemment définies.



L'action acido-catalysée de l'acétate de mercure sur l'ester 28 est suivie, selon le protocole habituel par la réduction au $NaBH_4/NaOH$ après 2 heures de réaction. Cependant aucun produit ne peut être isolé dans les conditions usuelles d'extraction en milieu alcalin.

Une autre tentative par le mélange chloroforme-éthanol à pH 6 a donc été nécessaire pour extraire le résidu de la réaction. De cet extrait brut, un produit cristallisé dans le méthanol a été isolé F>280° et la chromatographie sur colonne des eaux-mères a permis d'obtenir de nouvelles quantités de produit pur . Rendement : 30% ; le reste étant constitué en majorité par un dérivé identifié à l'acide 27.

STRUCTURE ET STEREOCHIMIE

Le composé 30a possède les caractéristiques physiques suivantes :

Spectre de masse : ion $M^{+\cdot}$ à m/e 310 vérifiant la formule $C_{19}H_{22}O_2N_2$.

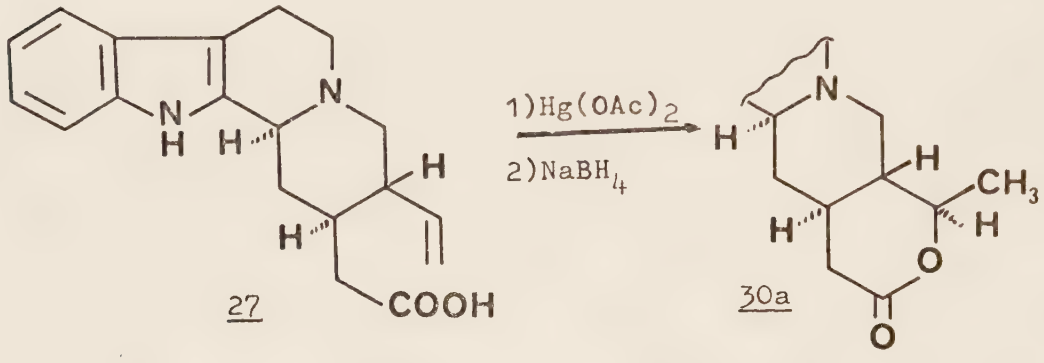
Spectre de RMN : Ce spectre est caractérisé par l'absence des signaux de protons oléfiniques et la présence à 1,27 ppm d'un doublet J = 6,5 cps, attribuable au groupement méthyle en 19. Ces quelques données permettent d'affirmer que la double liaison a subi une substitution, le produit formé comportant vraisemblablement un cycle E lactonique. Cette conclusion n'est pourtant pas en total accord avec la valeur de la fréquence du carbonyle en infra-rouge (1710^{cm-1}), ni avec les conditions d'extraction, puisque cette lactone n'a pu être isolée qu'après reacidification du milieu réactionnel. Cependant, le même produit avait été précédemment obtenu par WINTERFELDT et col. (113) sous forme de racémique et la fréquence C = O donnée par ces auteurs est identique à celle que nous observons.

D'autre part, on peut facilement expliquer le comportement particulier de ce composé dans les conditions d'extraction. En effet, le dernier stade de la réaction est la démercuration en milieu NaOH 3M. A ce pH, il est très vraisemblable que la fonction lactone conduit au sel de Na de l'acide alcool correspondant non extractible par les solvants organiques. L'acidification du milieu permet la libération de la fonction acide, ce qui conduit à une nouvelle cyclisation.

Après ces remarques, seule reste à déterminer la stéréochimie du carbone-19. Elle est déduite de l'analyse du signal du proton porté par ce carbone.

En effet, parmi les signaux caractéristiques du spectre de RMN, un multiplet d'une valeur d'intégration égale à un proton, attribuable, par son déplacement chimique (δ = 4,09 ppm) à un hydrogène en α d'hétéroatome, permet de déterminer deux valeurs de la constante de couplage : J_1 = 6,5 cps J_2 = 9,5 cps. Du point de vue conformationnel, la remarque faite à propos du cycle pyranique reste encore valable et conduit à assigner une stéréochimie α-axiale au proton porté par le carbone-19. Le méthyle-18 est donc β-équatorial.

L'acide corynanthoïque 27 traité dans les mêmes conditions manifeste une réactivité identique à celle de son dérivé estérifié et le seul produit formé est la lactone 30a.



Après séparation de cette lactone, l'examen des eaux-mères par RMN ne permet la mise en évidence ni de produits méthoxylés en 19, ni de lactone épimère en 19 ou isomère du type 69. Cette stéréosélectivité de l'attaque d'une part, l'absence de dérivés d'addition d'autre part, doivent être interprétées en termes stériques et stéréoélectroniques.

A la lumière de ces résultats, on peut dors et déjà faire les remarques suivantes :

L'oxymercuration-démercuration du Corynanthéane 13 conduit à deux épimères dont un en très nette prédominance. Il en est de même à partir du Corynanthéol 26.

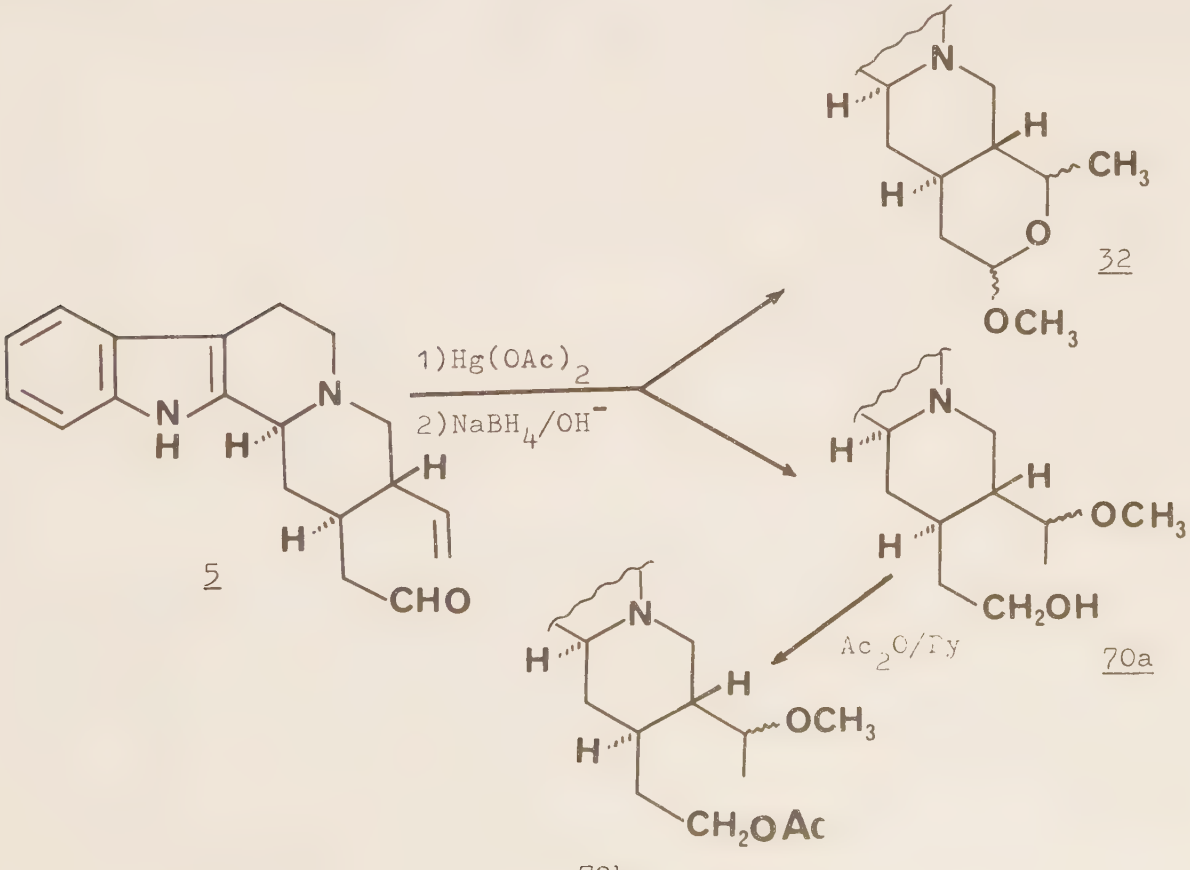
Au contraire, dans le cas du Corynanthoate de méthyle ou de l'acide correspondant, un seul épimère prend naissance avec un rendement de 30%, le reste du produit conservant la chaîne vinylique inchangée.

Or, il existe une différence structurale fondamentale entre l'alcool 26 et l'acide 27 ou l'ester 28. Dans le premier cas, l'oxygène qui participe à la réaction de voisinage est lié à un carbone sp^3, alors que dans le deuxième cas il est lié à un carbone sp^2. S'il se vérifiait que la stéréosélectivité de la cyclisation était liée à ce caractère, il serait possible de trouver une interprétation satisfaisante des résultats en faisant intervenir des paramètres stériques et électroniques. C'est dans cette optique qu'il a paru particulièrement intéressant d'étudier la cyclisation d'un aldéhyde, puisque cette fonction est présente sous forme d'énol dans l'intermédiaire biogénétique postulé et parce que l'oxygène est lié à un carbone sp^2.

V - OXYMERCURATION-DEMERCURATION DU CORYNANTHEAL 5 :

FORMATION DE CYCLE E PYRANOSIDE 32b 32c

Le mélange réactionel obtenu par traitement du Corynanthéal 5 dans nos conditions standard d'oxymercuration a été soumis au fractionnement chromatographique :



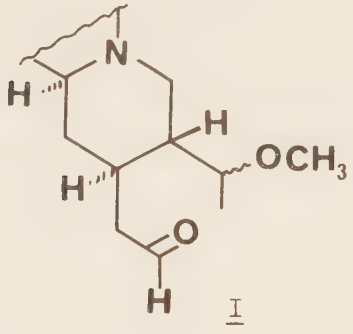
Deux groupes de produits ont été séparés. Les fractions les moins polaires, majoritaires (45-50%) se sont révélées homogènes en CCM.

V - 1 - STRUCTURE PLANE :

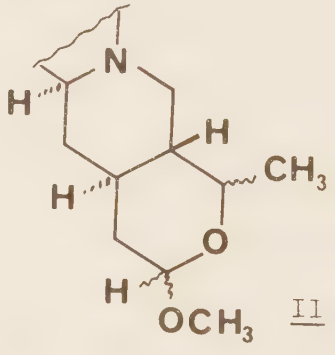
Un échantillon de cette fraction présente dans son spectre de masse, un ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 326. Mais l'examen du spectre de RMN établit la présence d'un mélange de deux produits pour lesquels l'existence d'un seul ion moléculaire suggère la nature isomère. Une tentative d'interprétation des signaux en résonance magnétique nucléaire est cependant possible et conduit à des conclusions fructueuses ; on note en particulier :

- l'absence de protons vinyliques ;
- la présence d'un seul groupement OCH_3 à δ = 3,38 ppm.

L'apparition de deux doublets de méthyle amène à envisager les deux possibilités structurales I et II ($C_{20}H_{26}O_2N_2$) ; mais l'absence de bande carbonyle en IR autorise à conclure que, de ces deux formules, celle correspondant à la forme acétalique II est la plus vraisemblable.



I



II

Cette hypothèse trouve d'emblée une confirmation dans le fait qu'il existe sur le spectre de RMN des signaux très déplacés vers les champs faibles (δ = 4,41 et 4,75 ppm), compatibles avec la présence d'un proton en 17 en α d'hétéroatomes.

V - 2 - SEPARATION ET ETUDE STEREOCHIMIQUE

V - 2 - 1 - Séparation : Après différents essais d'élution par divers systèmes de solvants, il a été possible d'obtenir en CCM, une très bonne résolution des taches du mélange précédent, ce qui a permis de confirmer l'existence de deux produits isomères en proportion égale. Dès lors, en utilisant une colonne d'aluminium d'activité V la séparation de deux dérivés 32b et 32c a été effectuée dans d'excellentes conditions.

Il convient de noter, avant d'aborder l'étude détaillée de ces produits, que la présence dans ce mélange de deux isomères, au lieu des quatre susceptibles théoriquement d'être formés, est un fait remarquable sur lequel il sera nécessaire de revenir.

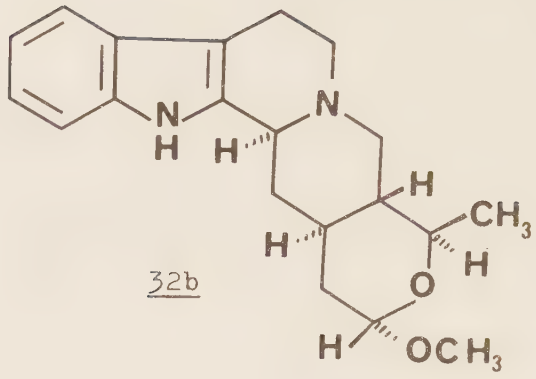
V - 2 - 2 - Etude stéréochimique de 32b : Le spectre de résonance magnétique nucléaire du premier dérivé séparé et purifié par recristallisation dans le mélange benzène-acétone a tout d'abord été mesuré dans le chloroforme à 60 MHz, puis à 100 MHz avec double irradiation des signaux appropriés. Sa stéréochimie a été déduite de l'analyse précise des divers signaux de ces spectres.

- Stéréochimie en 19

Le doublet du méthyle fixé sur le carbone-19 sort à δ = 1,18 ppm J = 6,5 Hz ;

Le signal du proton en 19 apparaît sous forme d'un doublet de quartet (dq) à δ = 3,63 ppm J_1 = 6,5 Hz, J_2 = 9,5 Hz. Cette analyse permet de conclure à une stéréochimie β -éq. pour le méthyle-18.

- Stéréochimie en 17 : Un raisonnement analogue au précédent aboutit à placer le groupe méthoxyle dans une position α-axiale (δ = 3,38 ppm). Le signal du proton placé sur le même carbone-17 est en effet très déplacé vers les champs faibles (δ = 4,75 ppm) et présente l'allure caractéristique étroite du signal de proton équatorial lié à un carbone anomérique (143) (singulet élargi). Tous ces faits confirment la structure acétalique et amènent à adopter pour ce composé la formule stéréochimique 32b.



32b

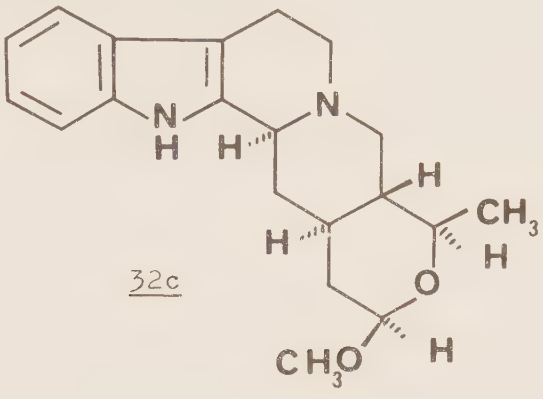
V - 2 - 3 - Stéréochimie de l'acétal isomère 32c

L'étude préliminaire de masse et de RMN effectuée au début de ce paragraphe sur l'échantillon du mélange des dérivés méthoxylés avait conduit à conclure que deux acétals isomères et non quatre étaient formés (masses moléculaires identiques). Il était donc logique de penser qu'ils ne différaient que par un seul carbone asymétrique. La stéréochimie de l'un de ces composés étant établie, on devrait donc pouvoir en déduire celle du deuxième si l'on pouvait situer a priori le carbone concerné (C_{17} ou C_{19}).

V - 2 - 4 - Etude spectrale : Le spectre de RMN de ce dérivé enregistré dans les mêmes conditions que celui de 32b n'apporte malheureusement ici que peu d'informations utiles, le signal du proton fixé sur le carbone-19 étant masqué par les signaux des méthylènes (δ = 3,50 ppm). La constante de couplage du doublet du méthyle ayant toujours la même valeur J^3 = 6,5 Hz, aucune conclusion ne peut en être tirée.

- Stéréochimie en 17 : Un multiplet mal résolu à allure de doublet dédoublé (δ = 4,41 ppm) peut être attribué au proton fixé sur le carbone-17 car le déplacement chimique correspond bien à celui d'un proton géminé à deux atomes d'oxygène. De plus, les deux valeurs de la constante de couplage permettent d'analyser le signal de cet hydrogène comme résultant d'un grand couplage quasi axial-axial J_1 = 7,5 Hz et axial-équatorial $J_2 \simeq$ 2,5 Hz. Une orientation α-axiale peut donc être attribuée à ce proton ; par conséquent, le groupe méthoxyle est β-équatorial, ce qui veut dire que la stéréochimie de 32c en 17 est inverse

de celle de 32b. D'après le raisonnement précédent, on déduit que les stéréochimies des deux dérivés sont identiques en 19. Il ne reste donc plus qu'à apporter la preuve de cette déduction.

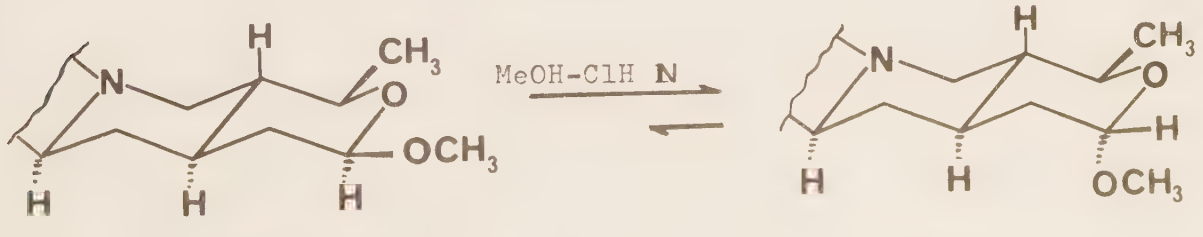


32c

V - 3 - PREUVE CHIMIQUE DE LA STEREOCHIMIE DE 32c

La structure acétalique des composés 32b et 32c rappelle celle de certains désoxy-sucres, le carbone-17 étant l'équivalent du carbone anomérique. On connait la possibilité d'épimérisation dans des conditions équilibrantes, au niveau du carbone anomérique (143a).

Soumis au traitement par MeOH-HCl normal à la température ambiante, le dérivé 32c se transforme après 24 h de contact puis passage sur amberlite, en un produit aisément identifié à l'acétal cyclique 32b par comparaison de leurs caractéristiques spectrales et constantes physiques. Le rendement de cette conversion est de 75%. Comme il n'y a aucune raison de faire intervenir une épimérisation au niveau du carbone-19 dans ces conditions opératoires (59), on peut raisonnablement conclure que les deux composés sont épimères en 17, ce qui permet de schématiser la transformation chimique par l'équilibre ci-dessous :



32c 32b

Ce résultat est parfaitement cohérent puisque le centre d'épimérisation correspond à celui du carbone-17, équivalent au carbone-1 des osides et corrobore ce que l'on sait de la stabilité thermodynamique au niveau du carbone anomérique des méthyl-glucopyranosides. Cette stabilité est en général telle que :

α-méthyl-glycoside $>$ β-méthyl-glycoside

tandis que

α-OH sucre $<$ β-OH sucre.

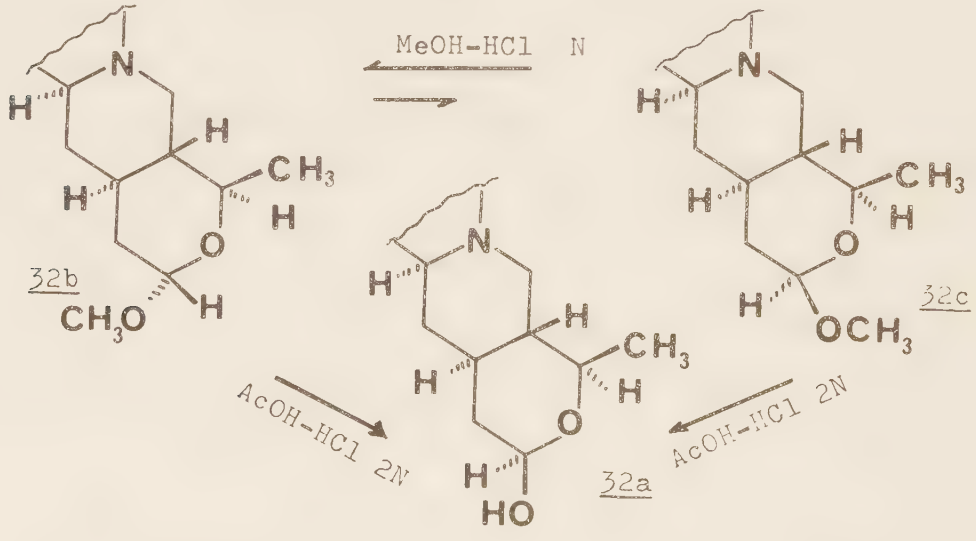
Une autre remarque qui permet d'établir sans ambiguïté l'identité entre tous les centres asymétriques sauf un seul (C-17) dans les deux isomères 32b et 32c est le bon accord entre la valeur expérimentale de la différence de rotation moléculaire et celle prévue par l'application de la règle de HUDSON (144).

α_D pour 32b = + 32°

α_D pour 32c = - 80°

ΔM = + 105° -(-260°) = 365°

340 < valeur théorique < 360.



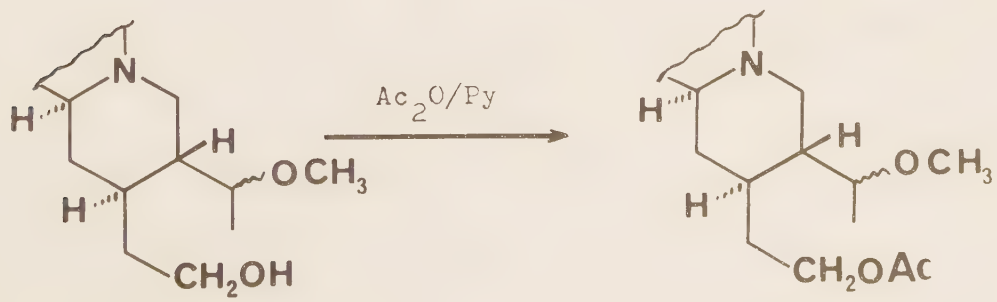
Le caractère anomérique du carbone-17 est particulièrement souligné dans l'hémi acétal 32a obtenu après traitement acide de l'acétal 32b ou 32c.

COMPOSES	32b	32c
Stéréochimie en C-19	C_{19}-CH_3 δ=1,18ppm (d) J=6,5 Hz	C_{19}-CH_3 δ=1,26ppm (d) J=6,5 Hz
	H δ=3,63ppm (dq) J_1=6,5 Hz J_2=9,5 Hz	H $\delta\simeq$3,50ppm (M) masqué
Stéréochimie en C-17	O-CH_3 δ=3,38ppm (S)	O-CH_3 δ=3,50ppm (S)
	H δ=4,75ppm (S large)	H δ=4,41ppm (M) mal résolu J_1=7,5 Hz J_2=2,5 Hz

Tableau récapitulatif des caractéristiques spectrales (RMN) de 32b et 32c.

V - 4 - ANALYSE DES PRODUITS SECONDAIRES DE LA REACTION D'OXYMERCURATION DU CORYNANTHEAL 5

Lors de la chromatographie du résidu réactionnel de l'oxymercuration du Corynanthéal 5, des produits plus polaires ont été isolés (10 - 15%), mais n'ont pu être suffisamment purifiés pour être décrits



70a 70b

dans le cadre de ce travail. Leurs spectres de masse ($M^{+\bullet}$ = 328) et de RMN correspondant à ceux des produits méthoxylés en 19, conduisent cependant à proposer la formule 70a. La fonction alcool primaire caractérisée sous forme de fonction acétylée, résulte de toute évidence de la réduction par $NaBH_4$ de l'aldéhyde initial.

CONCLUSION :

La détermination de la structure des produits formés au cours de la mercuration-démercuration de l'aldéhyde 5 permet de faire les remarques suivantes :

- la fonction aldéhyde est capable de participer à l'évolution de l'"adduct" mercuriel en conduisant à des produits cyclisés. Ce résultat constitue le premier exemple d'une telle cyclisation dans les conditions de l'oxymercuration.

- la stéréochimie des produits cyclisés est C_{19}-méthyle β équatoriale (C_{19}-$C_{18}H_3$) ; les épimères sur ce carbone ne se forment pas. Le cours de la réaction semble donc, comme nous l'avions précédemment laissé supposer, être stériquement comparable à celui observé dans le cas de l'acide corynanthoïque 27 ou de son ester méthylique 28.

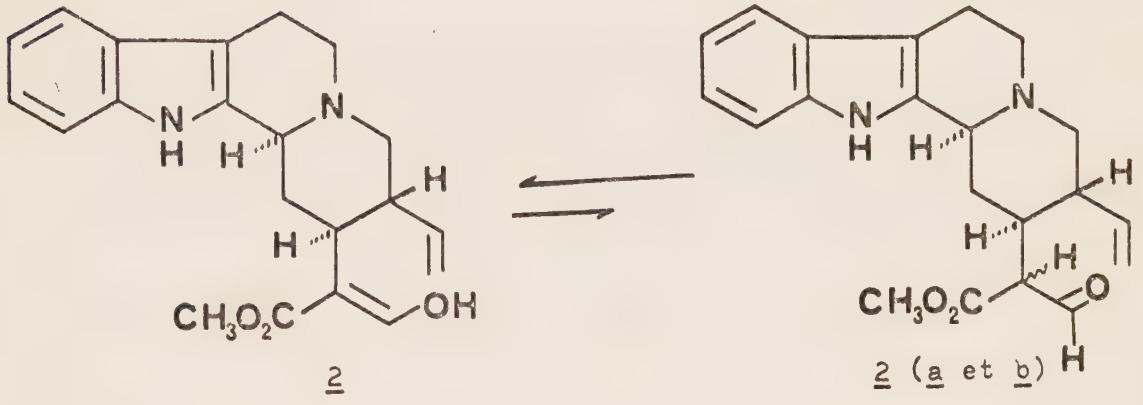
- la vitesse de cyclisation doit être inférieure à celle observée dans le cas du Corynanthéol 26 puisque des produits méthoxylés 70a sont obtenus ; ce qui signifie que l'action compétitive du méthanol présent est opérante.

VI - OXYMERCURATION DE LA DEMETHYLCORYNANTHEINE 2 :

SYNTHESE DE L'AJMALICINE 4a ET DE L'EPI-19 AJMALICINE 4b

Les résultats obtenus avec le Corynanthéal 5 permettent d'aborder avec optimisme l'examen des possibilités réactionnelles de la déméthylcorynanthéine 2. Il a été en effet montré précédemment, par une étude de RMN (solution chloroformique), que celle-ci apparaît comme un mélange de deux formes tautomères en équilibre (forme énol $\rightleftharpoons$ forme aldéhyde). Il s'ensuit que cette molécule comporte deux fonctions dont nous avons montré la réactivité dans les conditions d'oxymercuration.

Il est difficile a priori de prévoir, dans ces conditions, quel cours suivra la cyclisation ; on peut, en effet, imaginer une rotation de la liaison C_{15}-C_{16} plaçant successivement la fonction ester, la fonction énol ou la fonction aldéhyde dans une position correcte pour opérer la cyclisation. Dans le cas où la fonction énol serait amenée à réagir, il serait possible d'envisager la formation du cycle E d'un hétéro-yohimbane, et par conséquent, l'hémi-synthèse de l'Ajmalicine 4a ou de son épimère en 19 4b.



2 2 (a et b)

VI - 1 - OXYMERCURATION DANS LE METHANOL -H_2O-H^+

Un essai utilisant les conditions acides définies plus haut (CH_3OH, H_2O, NO_3H 2.10^{-3}M) a conduit à un résultat trop complexe pour être analysé dans le contexte actuel de notre travail. On peut tout simplement dire que ce résultat est à relier à la complexité même du substrat initial, complexité due au fait que la mobilité du proton énolique doit être telle que le méthanol peut se substituer à l'hydrogène. Nous avons, par ailleurs, constaté la facilité d'acylation de la fonction énol de 2 et vérifié le fait que le méthanol, en présence d'acide pouvait convertir la forme aldéhyde libre en fonction hémi-acétalique (88).

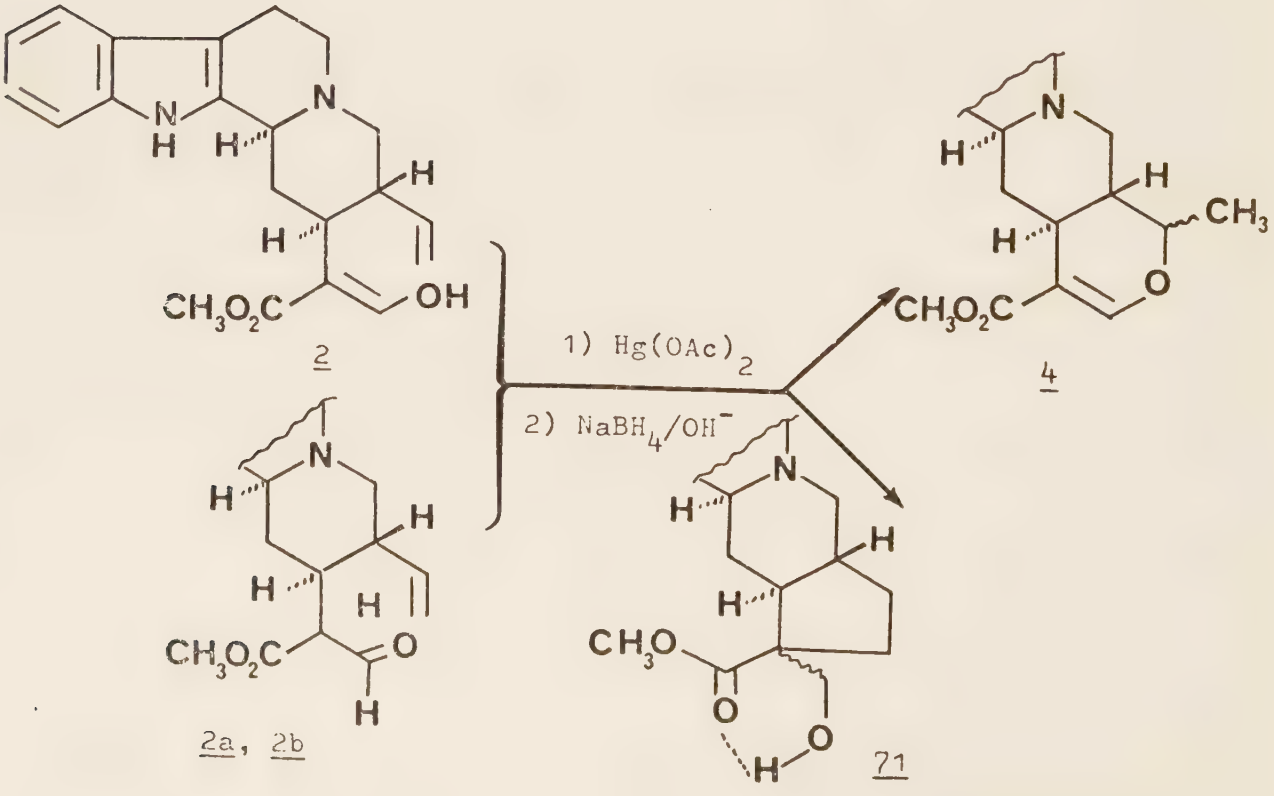
VI - 2 - ESSAI DE CYCLISATION DANS L'ACIDE ACETIQUE

Au cours de la mercuration du Corynanthéol 25, nous avions utilisé avec profit l'acide acétique comme solvant pour réaliser la cyclisation de cet alcool et montré que la vitesse de la réaction était

accrue si l'on opérait en présence d'un catalyseur acide fort (NO_3H, ClO_4H). Cependant, afin d'éviter les risques d'acylation de la fonction énol, nous avons choisi d'effectuer l'essai dans un milieu dépourvu d'acide fort.

Les remarques précédemment faites à propos de la réactivité des divers composés soumis à l'oxymercuration et les renseignements bibliographiques révèlent que la fonction alcool primaire est plus réactive que l'énol ou que le carbonyle. Pour compenser, d'une part l'absence d'acide fort, d'autre part l'inertie relative des fonctions énol et carbonyle dans le phénomène de participation, nous avons d'emblée effectué la réaction à chaud.

Portée à 60-70° dans l'acide acétique, en présence de 2 éq. mol. de $Hg(OAc)_2$, la déméthylcorynanthéine (2, 2a, 2b) se transforme, après 8 heures de réaction, en un mélange relativement peu complexe de produits ayant perdu tout caractère énolique ou aldéhydique (IR, test de coloration).



2 2a, 2b 4 71

VI - 2 - 1 - Séparation des produits

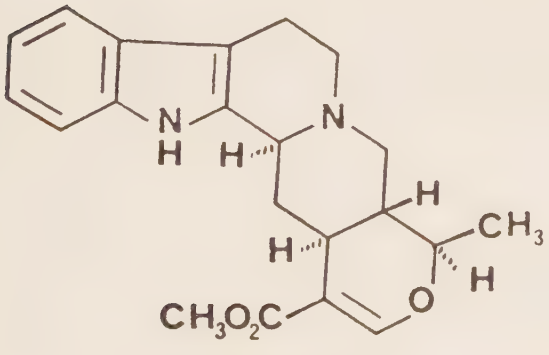
Un premier fractionnement chromatographique permet de séparer les produits principaux de la réaction :

- 20% de dérivés moins polaires que le produit de départ 4 ;
- 40-45% de produits ayant une polarité voisine de celle du composé initial 71.

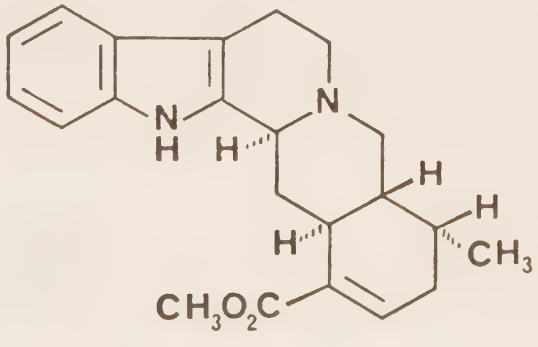
L'analyse par CCM des premières fractions (20%) met en évidence deux taches correspondant à deux produits qui, après une séparation laborieuse sur colonne, ont pu être identifiés.

VI - 2 - 2 - Epi-19 Ajmalicine 4b

L'étude structurale du premier dérivé cristallisé dans le méthanol F = 124-127° (14%) conduit à adopter la formule 4b après examen de son spectre de masse ($M^{+\bullet}$ = 352) et de RMN. On retrouve, notamment dans ce dernier, les signaux caractéristiques des protons axiaux (δ= 3,80 ppm, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 6,5 Hz) et des méthyles équatoriaux (δ= 1,31 ppm, J = 6,5 Hz), lié au carbone-19 dans les hétérocycles indoliques ; le doublet centré à 7,50 ppm attribuable au proton en 17 couplant avec celui fixé sur le C-15 (J = 1,5 Hz).



4b



4a

Le point de fusion relativement bas en comparaison avec celui du dérivé naturel (145)(l'ERVINE isolée du Vinca erecta), ne retrouve sa valeur normale qu'après sublimation : F = 221° Litt. (145) 222-223°

α_D = +56°

VI - 2 - 3 - Ajmalicine 4a :

Une étude analogue permet d'établir que le deuxième dérivé isolé de cette chromatographie est un épimère en 19 du premier ($M^{+\bullet}$ = 352) et, par conséquent, de l'identifier à l'Ajmalicine 4a, autre alcaloïde naturel des Rauwolfia (146).

La comparaison des caractéristiques spectrales et analytiques de ce produit de synthèse et de celles d'un échantillon authentique permet de confirmer cette identité et de proposer la structure 4a.

x

x x

CHAPITRE V

FORMATION D'UN SYSTEME abeo 18(17→16)YOHIMBANE

L'examen attentif par CCM montre que la fraction représentant les produits majoritaires de la réaction précédente (40-45%) est essentiellement constituée par un seul dérivé, à peine souillé par quelques impuretés. Une simple filtration sur colonne permet en effet d'isoler un produit pur rapidement cristallisé dans le méthanol.

I - ANALYSE FONCTIONNELLE

I - 1 - ETUDE SPECTRALE

I - 1 - 1 - Spectre de masse

Outre les ions typiques caractérisant habituellement le squelette indolique (61), on remarque en dehors de l'ion moléculaire à m/e 354, la présence de deux autres ions à m/e 237 et m/e 223 dont nous interprèterons la formation lors de l'étude stéréochimique de ce composé.

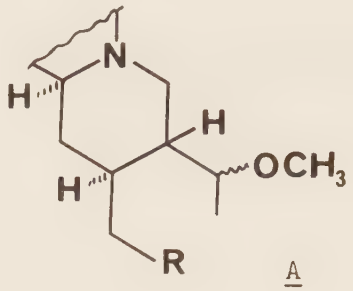
I - 1 - 2 - Spectre IR :

Le spectre infra-rouge, tracé dans le nujol, montre une forte absorption à 1717^{cm-1} indiquant la présence d'une fonction carbonyle.

I - 1 - 3 - Spectre de RMN

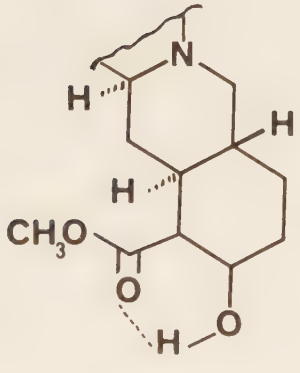
L'examen du spectre des protons (figure) ne révèle ni la présence d'un doublet de méthyle, ni le signal d'une chaîne latérale (éthyle ou vinyle). On note par contre l'existence d'un méthoxyle appa-

raissant sous forme d'un singulet à $\delta = 3,64$ ppm ; cependant, l'absence d'enchaînement C-CH_3 suggère que ce groupement est impliqué dans une fonction carbométhoxyle et exclut tout composé d'addition méthoxylé de type A.

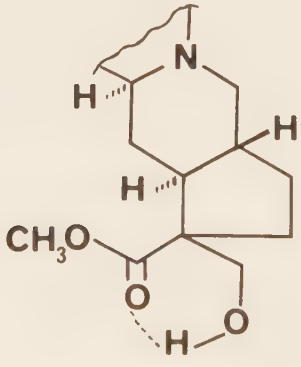


A

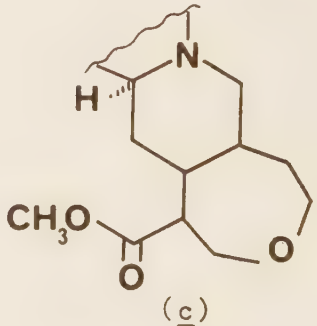
Une bande dans le spectre IR à 1717^{cm-1} doit être attribuée à un groupement carbométhoxyle bien que cette fréquence soit différente de celle normalement observée pour ce groupement ($1730-1735^{cm-1}$). La valeur relativement basse de cette vibration peut être due à l'existence d'une liaison hydrogène dans des structures de type a et b, ayant une masse moléculaire de 354 et une formule brute $C_{21}H_{26}O_3N_2$ déduite de l'analyse centésimale. Ces deux dernières données obligent cependant à tenir compte d'une troisième possibilité d'enchaînement structural c.



(a)



(b)



(c)

On constate donc, contrairement aux cas précédents, que la réaction a suivi un cours bien particulier.

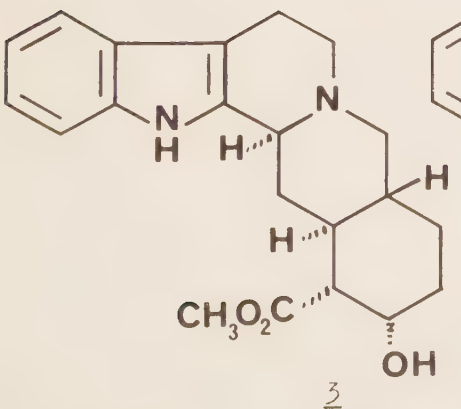
I - 2 - PREUVES CHIMIQUES

I - 2 - 1 - Saponification :

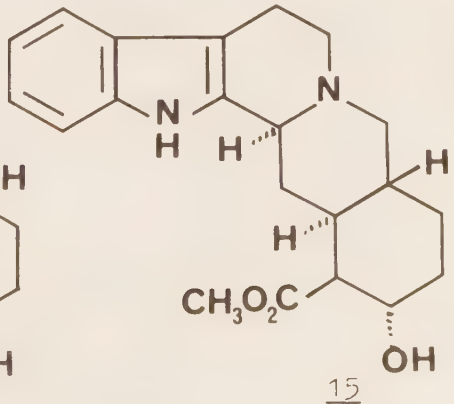
Pour vérifier l'hypothèse de l'existence de la fonction ester, un essai de saponification est pratiqué dans la potasse méthanolique normale. Cet essai révèle l'extrême facilité de transformation de ce composé neutre en un produit acide, isolé sous forme du sel de potassium 73 (20 mn au lieu de 7 h dans MeOH/KOH 2N pour la Corynanthéine 1 et le corynanthoate de méthyle 28). Ce résultat est en accord avec le fait que la fonction ester ne se trouve pas engagée dans une conjugaison (formule élémentaire) et que le processus d'hydrolyse alcaline peut bénéficier d'une réaction de voisinage (147).

I - 2 - 2 - Acétylation :

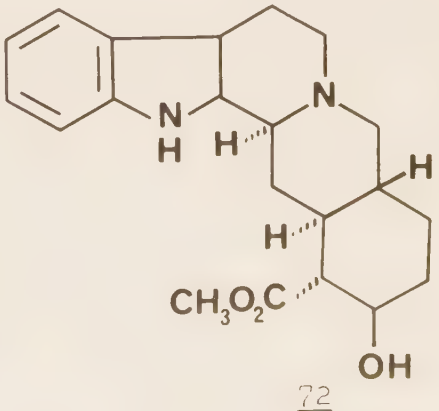
S'il existe dans la molécule une fonction alcool justifiant la liaison hydrogène entre la fonction ester carbométhoxyle et le groupement hydroxyle, elle doit pouvoir être simplement caractérisée par voie chimique. C'est ainsi que l'acétylation réalisée à froid au moyen de l'anhydride acétique en solution pyridinée, conduit à un dérivé dont les caractéristiques physiques et spectrales prouvent qu'il s'agit bien du dérivé O-acétylé d'un alcool primaire 74 ($M^{+\bullet}$ = 396). Un tel résultat, en plus de la condition supplémentaire introduite par l'existence d'une liaison hydrogène, amène à éliminer la structure c.



3



15

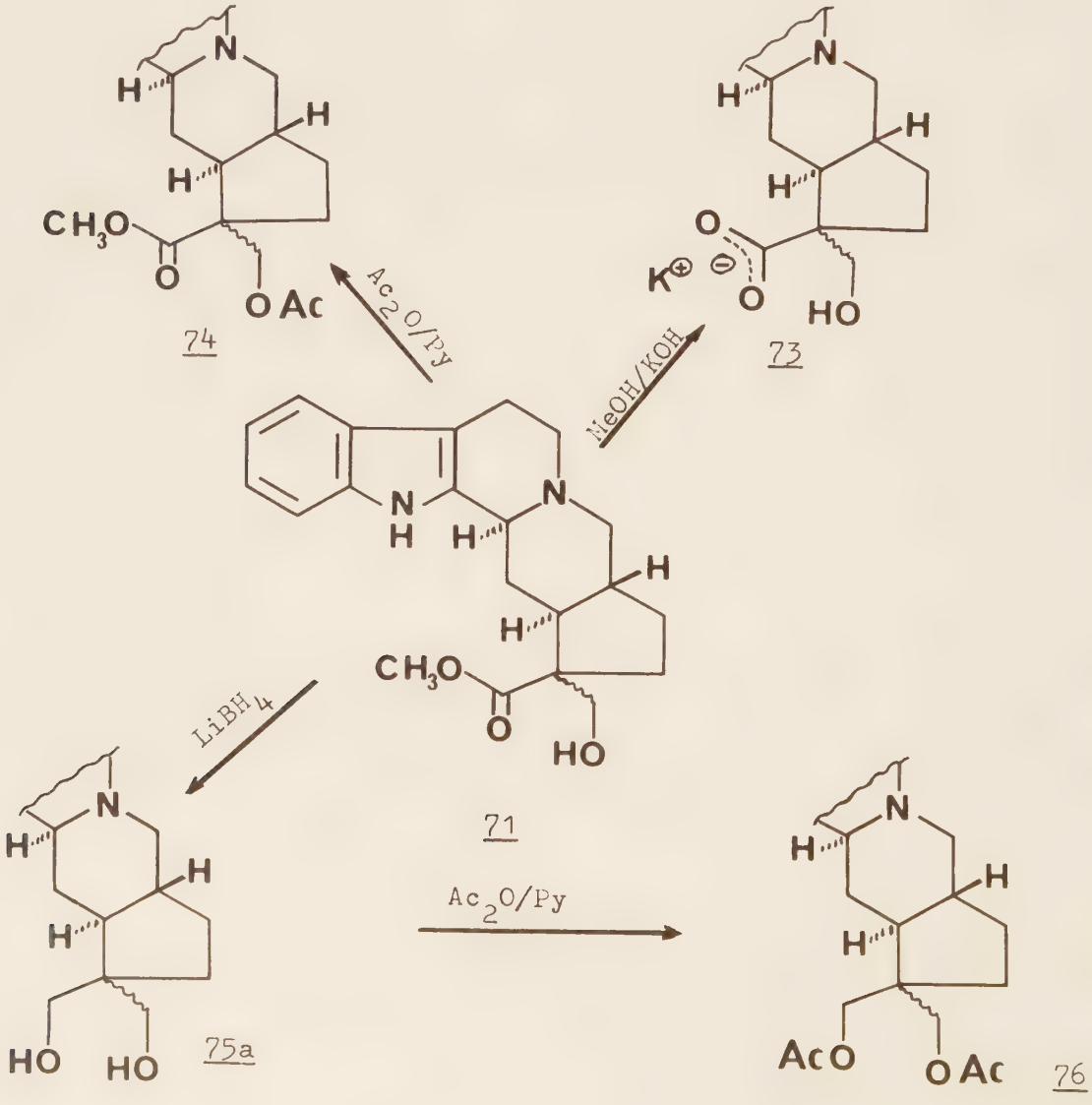


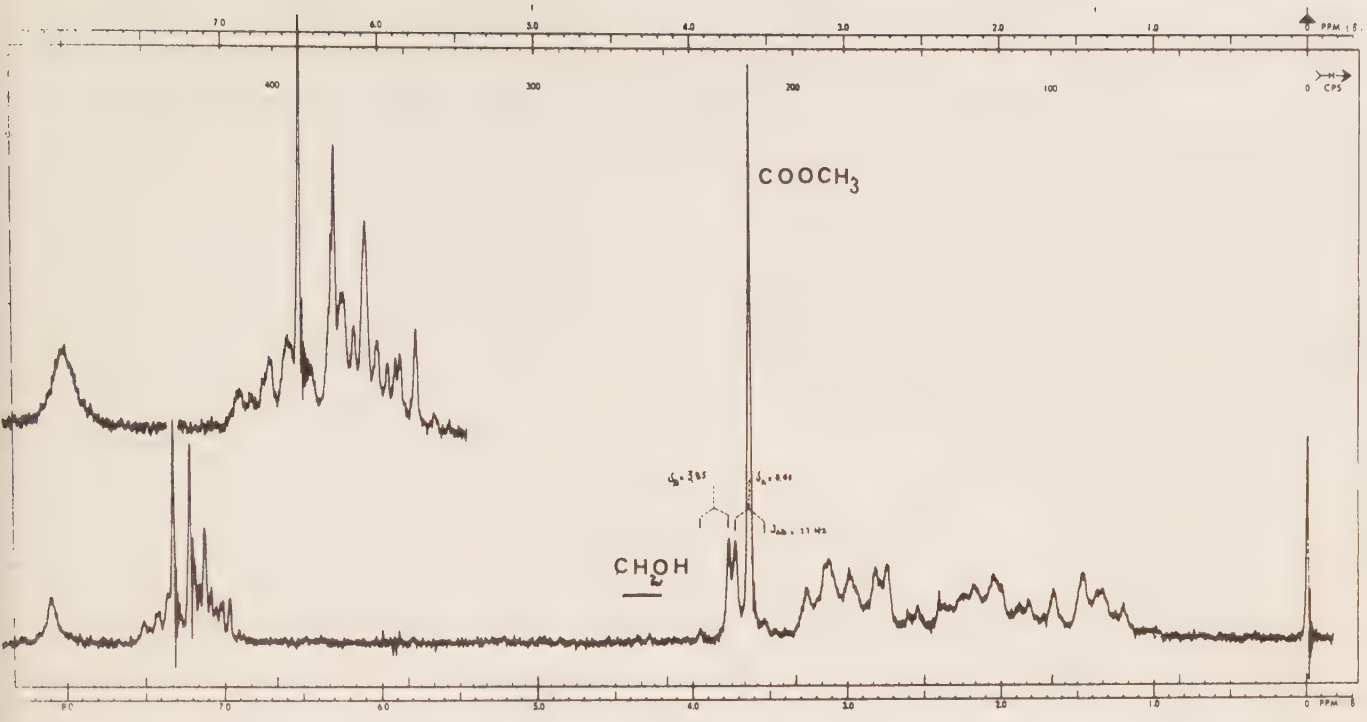
72

La structure figurée par (a) est celle d'une yohimbine, mais les constantes physiques de cette nouvelle base, en particulier le spectre de RMN et de masse ne sont ni celles de la Yohimbine 3, ni celles de la Corynanthine 15 ou celle de la β-Yohimbine 72.

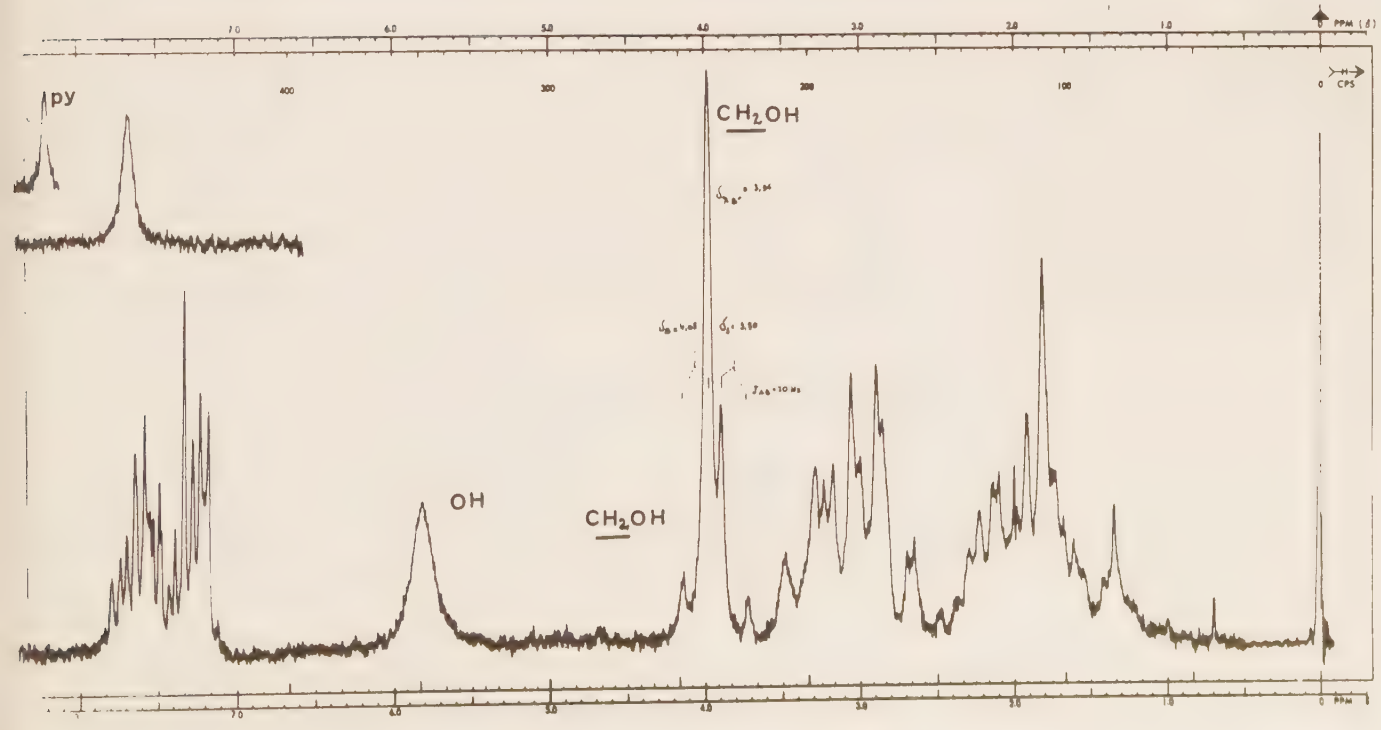
Outre les signaux habituellement présents dans un spectre de RMN d'une molécule indolique classique, ce spectre comporte en effet un signal typique, à allure caractéristique d'un système AB (δ_A = 3,63 ppm, δ_B = 3,85 ppm ; J_{AB} = 11 Hz).

Par conséquent, et en vertu des informations chimiques dont nous avons par ailleurs fait état ci-dessus, la structure b a été retenue comme seule hypothèse de travail. D'autres dérivés caractéristiques ont également été préparés : 75a et 76.





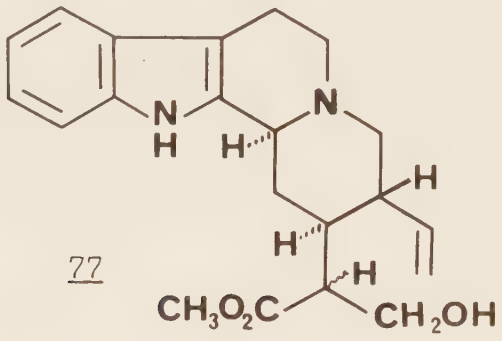
Spectre de R M N de 71a



Spectre de R M N de 75a

I - 2 - 3 - Stéréochimie des groupements fonctionnels de 71

Il n'est pas sans importance de remarquer au préalable que toutes les recherches effectuées en vue d'isoler un produit de structure identique à 71 épimère éventuel en 16, n'ont pas permis de déceler un tel composé, même à l'état de trace ; le dérivé de structure du type b (71) étant rigoureusement le seul, souillé par environ 5% de déméthylcorynanthéol 77, produit de réduction de l'aldéhyde initial.



77

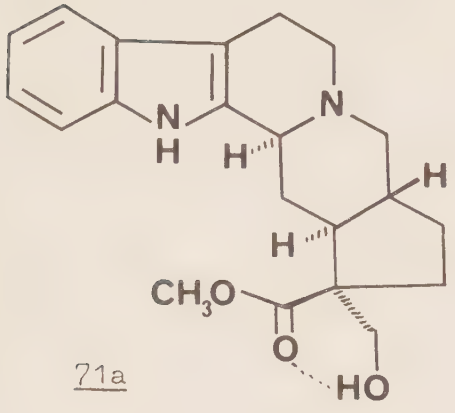
Etablir la configuration absolue d'un carbone spiro par des méthodes autres que les rayons X et la RMN du ^{13}C dans certains cas particuliers, est une tâche bien ardue et souvent laborieuse qui, dans la majorité des cas, amène à éluder le problème. D'autre part, il n'est pas toujours aisé d'obtenir des cristaux dont la taille satisfasse aux normes de travail des services de cristallochimie en chimie organique. Tout en espérant pouvoir ultérieurement réaliser cette étude de diagramme de RX, nous avons pour l'instant abordé le problème sur la base des données spectrales, chimiques et empiriques (modèles moléculaires).

I - 2 - 3 - 1 - Analyse par spectrométrie de masse :

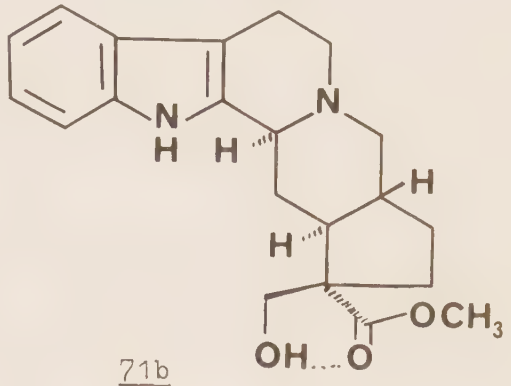
Nos premières hypothèses sur la stéréochimie des groupements fonctionnels (formules 71a ou 71b), ressortent en effet de l'interprétation détaillée du spectre de masse du composé 71.

On sait, en effet, que la présence dans un spectre de masse d'une fragmentation dite de Mc LAFFERTY (148), suppose entre autres facteurs, l'existence d'un hydrogène ou d'un méthylène en position γ d'un carbonyle ou d'un hétéroatome ; en tout état de cause, elle

exclut la présence d'un carbone tétra substitué en cette position. Il importe cependant que la conformation de la molécule ou la stéréochimie des groupements autorisent un tel réarrangement (61a).



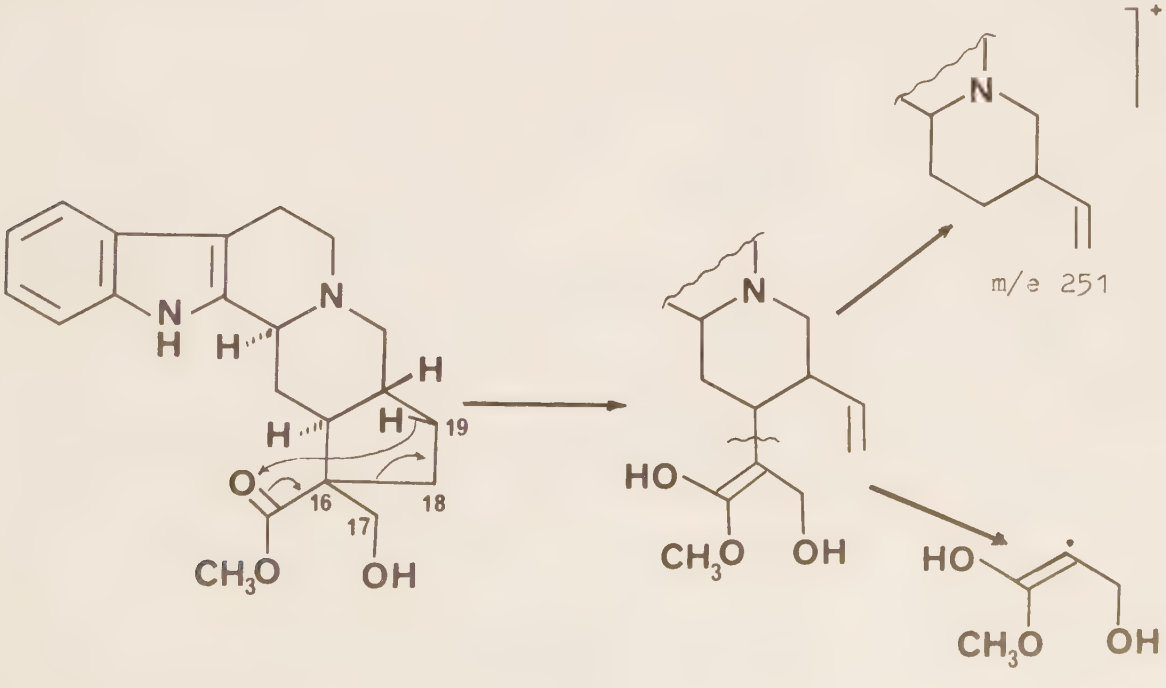
71a



71b

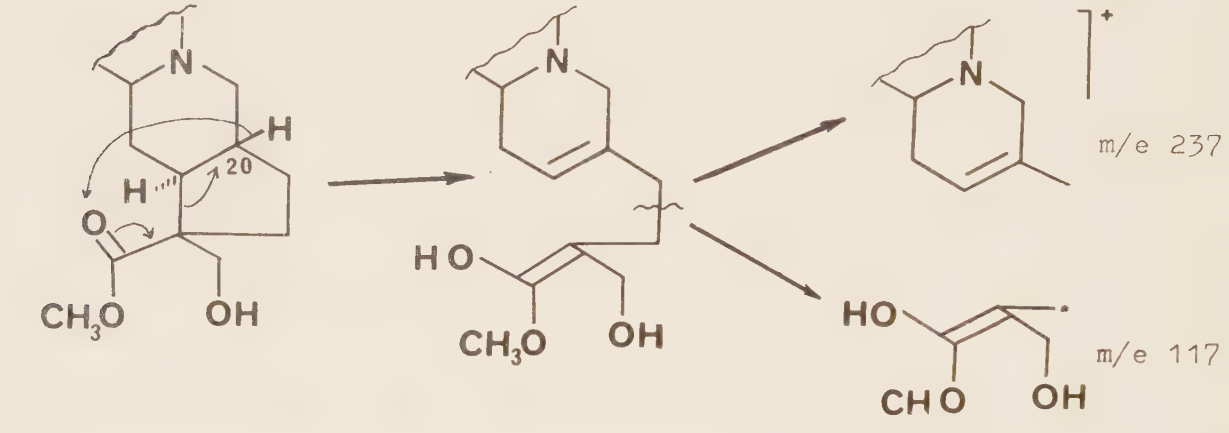
Dans le cas présent, il existe trois possibilités de migration d'un ion hydrure.

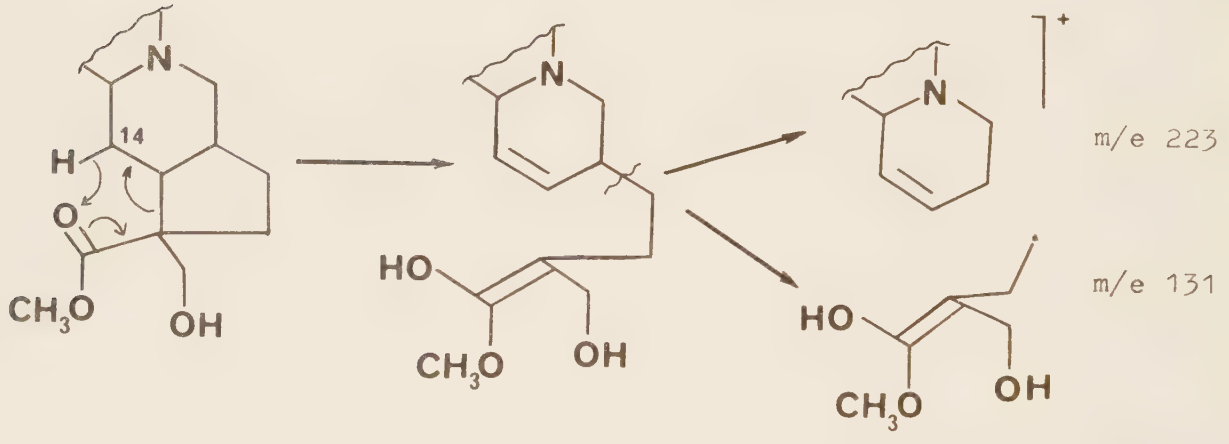
1) L'hydrogène en 19 conduirait à la perte d'un radical de masse 103 et donnerait, par conséquent, naissance à un ion à m/e 251 ; une telle fragmentation est pratiquement inexistante dans le spectre.



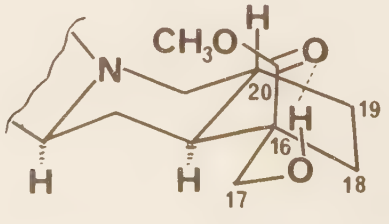
2) L'hydrogène en 20 ferait perdre à la molécule le radical de masse 117 ; il en résulterait un pic à m/e 237. Cet ion est particulièrement repérable mais son abondance est la moitié de celle de l'ion à m/e 223.

3) Cet ion correspond en effet au réarrangement impliquant la migration d'un hydrure de la position 14.





L'examen du modèle moléculaire de DREIDING montre que, pour satisfaire les exigences stéréochimiques de ces résultats, le groupe carbométhoxyle doit nécessairement se trouver au-dessus du plan moyen de la molécule, faute de quoi sa distance par rapport à l'hydrogène en 20 serait trop grande pour induire les réarrangements observés.

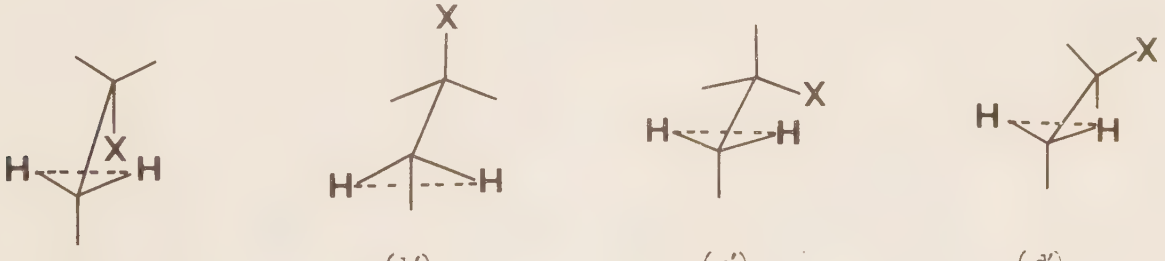


Dès lors, on peut envisager la stéréochimie ci-dessus comme très probable.

I - 2 - 3 - 2 - Analyse stéréochimique par RMN

Quoique très séduisante et couramment utilisée dans d'autres circonstances (149) (150), l'analyse par spectrométrie de masse a besoin, pour être pleinement convaincante, d'autres éléments de confirmation et de certitude qui concluent dans le même sens. C'est dans ce but que l'étude systématique des spectres de RMN des divers dérivés obtenus, à partir de 71, a été entreprise.

Parmi les multiples causes physiques ou chimiques qui provoquent l'inéquivalence magnétique des protons d'un méthylène $-CH_2-$: (couplage différent avec d'autres protons, déplacements chimiques différents), on doit mentionner l'anisotropie magnétique (151) (72) (65) (152). D'autre part, bien que la libre rotation de tels protons autour d'une liaison ne constitue pas une interdiction à leur inéquivalence, l'empêchement à cette rotation par formation d'une liaison hydrogène est un facteur important de ce phénomène. De plus, l'intensité de l'inéquivalence, mesurée par la grandeur de la constante J géminale, peut être influencée par les effets inductifs des substituants attracteurs, l'orientation des plans nodaux des orbitales-π ou des doublets libres par rapport à l'axe internucléaire des deux protons (Fig. ci-dessous).

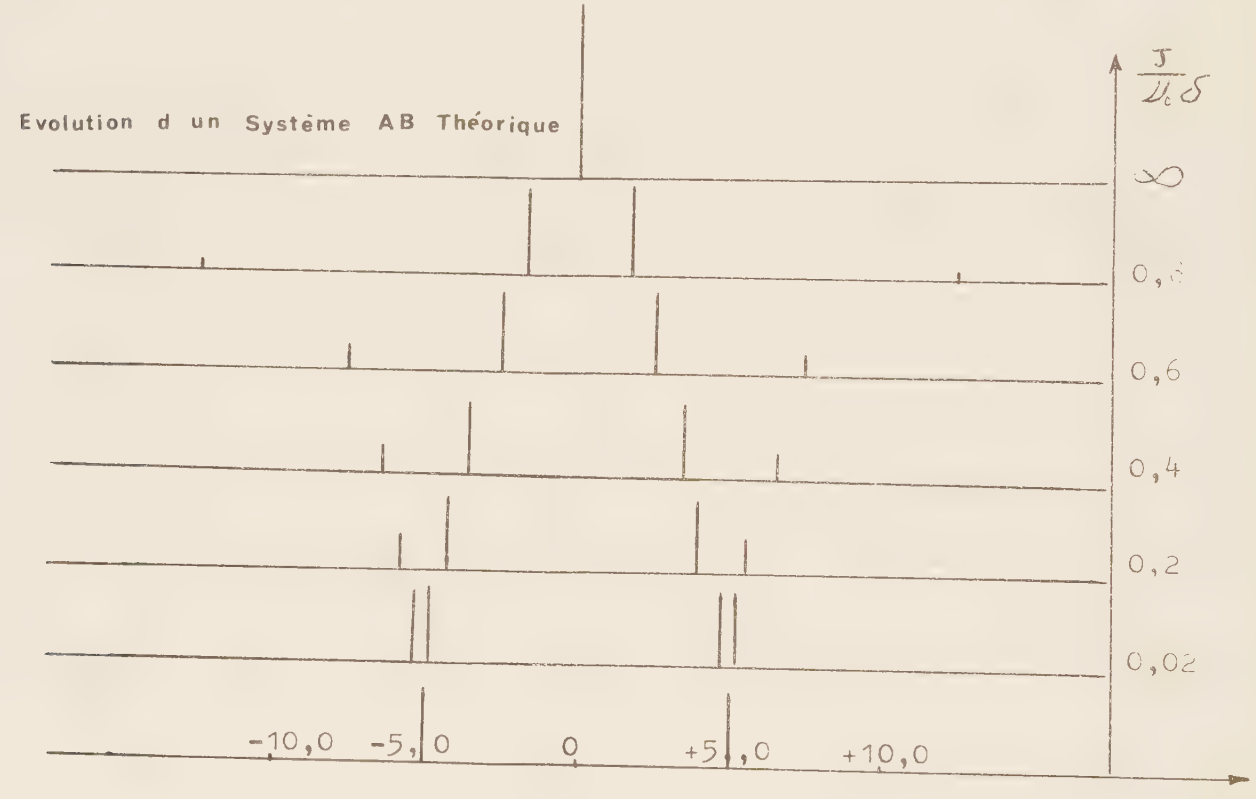


(a') (b') (c') (d')

Ainsi, la contribution positive due au "back-donation" de l'atome d'oxygène dans un enchaînement (C-C-O) sera d'autant plus appréciable que le plan passant par les trois atomes sera perpendiculaire à l'axe internucléaire des protons (Fig. a' et b').

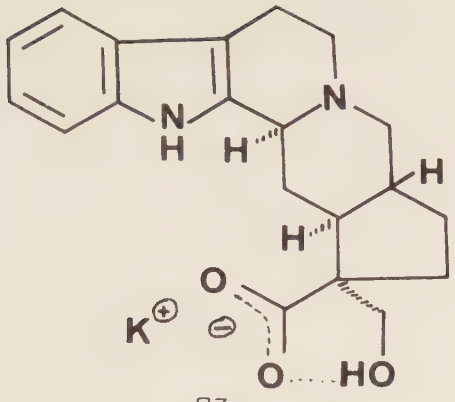
Il est bien établi (72), en outre, que l'allure générale d'un spectre d'une molécule contenant deux groupes différents de noyaux ne dépend que du paramètre $\frac{J}{\nu_0 \delta}$ (rapport entre la constante de

couplage et la différence de déplacement chimique entre les deux types de noyaux). Ainsi qu'on peut le constater sur la figure ci-dessous où l'on fait varier ce rapport pour une valeur fixe de $\nu_0 \delta$, lorsque J = 0, deux raies d'absorption d'intensité égale apparaissent. Pour une très faible valeur de J ($\frac{J}{\nu_0 \delta} = 0{,}02$) deux doublets ayant la même intensité sont visibles. Ce genre de système est décrit comme un AX. A mesure que J augmente par rapport à $\nu_0 \delta$, les deux doublets non symétriques, caractéristiques d'un système AB apparaissent et les composants centraux augmentent en intensité au détriment des raies externes. Pour une valeur infinie du rapport $\frac{J}{\nu_0 \delta}$, les bandes internes coalescent et les externes disparaissent, ce qui donne une seule raie de forte intensité.

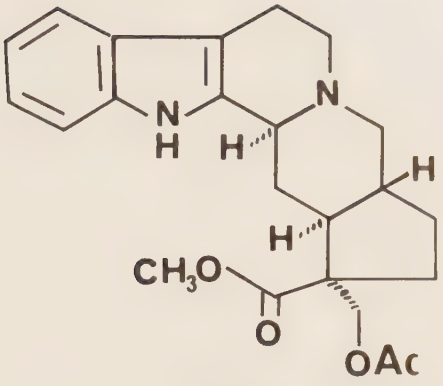


Dans ces conditions, l'examen des signaux d'un système de protons géminés dans différents dérivés d'une même structure peut donner des renseignements utiles quant à la stéréochimie des groupements fonctionnels de cette molécule.

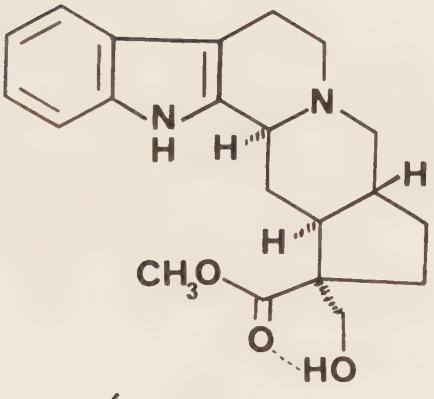
Ainsi, l'existence du système AB dans les composés 71a, 73 et 74 sous forme d'un quartet caractéristique, son apparition sous forme d'une seule raie intense dans 75b, deux raies dans 76, ou d'un quartet et d'une raie intense dans 75a, ont été interprétées avec profit. Ce qui a permis de corroborer les déductions stéréochimiques précédemment faites à partir du spectre de masse de 71.



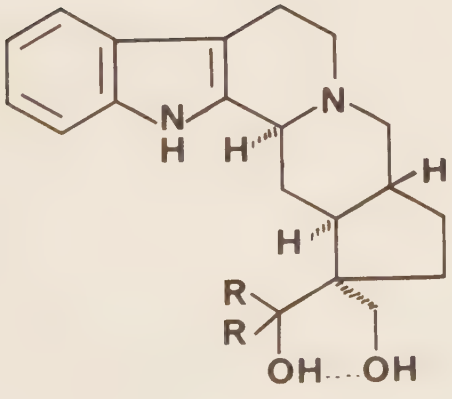
73

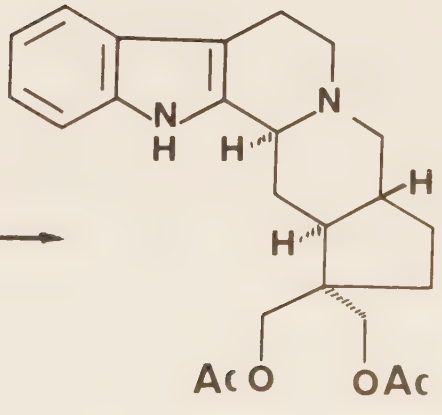


74



71a



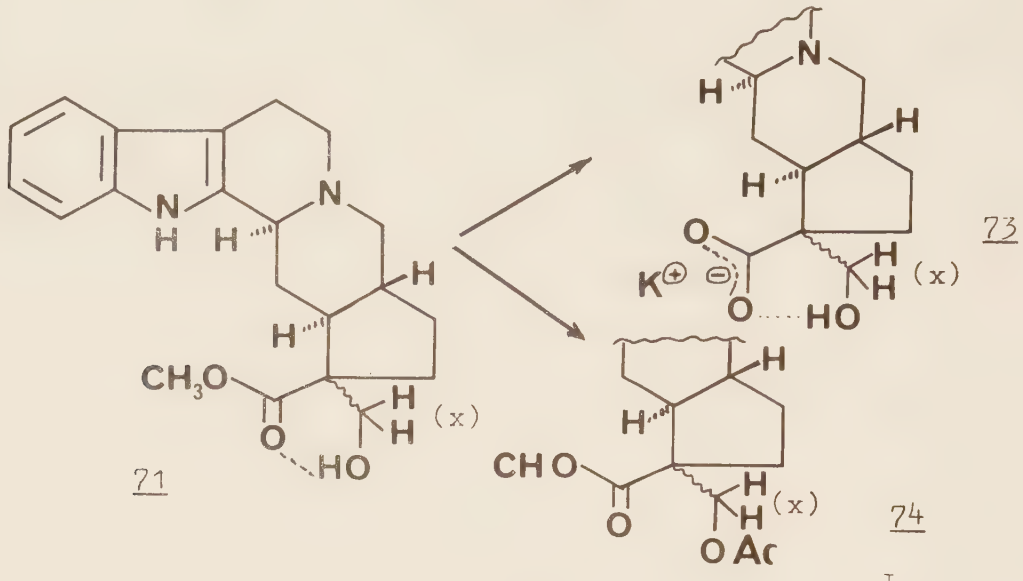


76

75a R = H

75b R = D

Dans le spectre de RMN de 71a, le système AB caractérisant les deux protons (x) peut être en effet justifié par la présence du carbonyle en β et par la formation possible d'une liaison hydrogène (anisotropie magnétique*, empêchement à la libre rotation).



L'allure du système permet de penser que $\frac{J}{\nu_0 \delta} < 1$. Il en est de même dans le cas de 73 et de 74. Cependant, la liaison hydrogène étant affaiblie (73) ou supprimée (74), seules les contributions de l'effet du carbonyle et du centre asymétrique du carbone spiro interviennent.

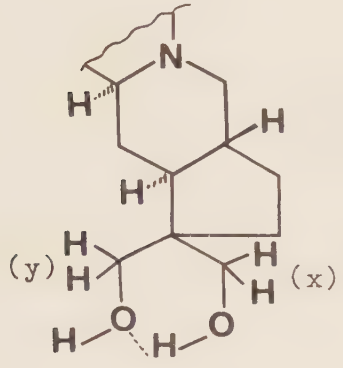
Le diol 75a, obtenu par réduction du $LiBH_4$/THF de 71a, montre au contraire dans son spectre de RMN un système AB typique δ_A = 3,80 ppm, δ_B = 4,05 ppm ; J_{AB} = 10 Hz et un singulet de 2 protons très intense centré à δ = 3,96 ppm (nous conviendrons de noter ces deux protons (y)).

Rechercher dans ce cas, d'une part, les causes de l'inéquivalence entre les deux groupements hydroxyméthylènes (x) et (y), et d'autre part le groupe de protons (x) ou (y) qui apparaît sous forme de système AB typique, semble de première nécessité pour parvenir à la solution du problème stéréochimique posé.

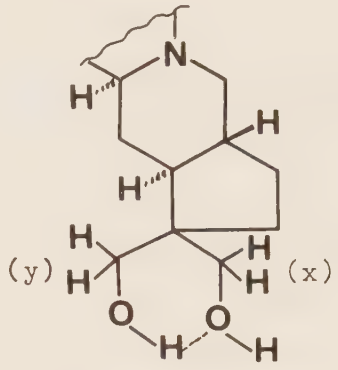
---

* Il ne sera pas tenu compte de l'anisotropie diamagnétique du noyau aromatique puisque la formule (132) $\sigma = \frac{3\cos^2\theta - 1)(\chi_L - \chi_T)}{3 r^3}$ montre que si r croît (r > 3Å) l'effet anisotropique est nul (65).

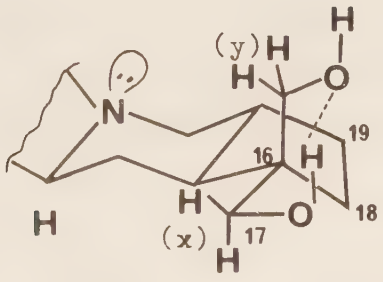
L'existence d'associations par liaison hydrogène intramoléculaire dans un glycol du type 75a est connue. La libre rotation étant ainsi bloquée, on comprend qu'il y ait inéquivalence totale entre deux protons d'un même groupe, ce qui justifie l'apparition de système AB. L'inéquivalence entre les deux hydroxyméthylènes ($\underline{x} \neq \underline{y}$) provient nécessairement de la différence de l'environnement spatial de (x) et (y).



A



B



C

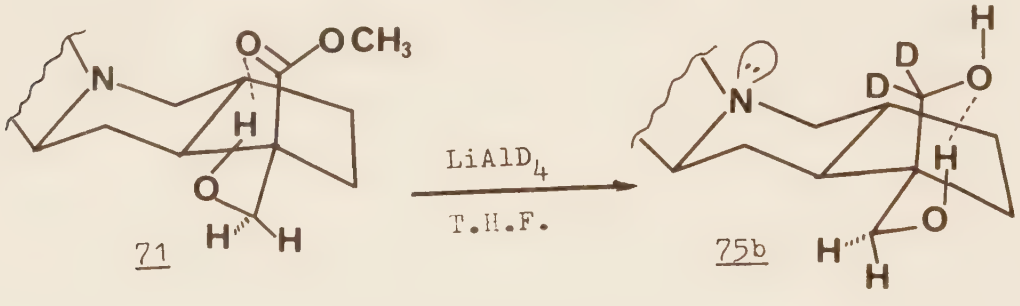
Les associations A et B sont en effet géométriquement inéquivalentes ; par ailleurs, pour une conformation donnée C, toute chose égale d'ailleurs (orientation des plans nodaux), seul le méthylène (y) se trouve sous l'influence du doublet de l'azote Nb. Ceci permet d'expliquer la présence d'un système AB du rapport $\frac{J}{\nu_0 \delta} < 1$ et celle d'un singulet de deux protons qui correspond à l'allure normale d'un système "AB" vérifiant la relation $\frac{J}{\nu_0 \delta} \approx \infty$. Lorsque l'interaction présumée diol-1,3 par liaison hydrogène est supprimée par diacétylation de 75a, le spectre du dérivé correspondant 76 ne montre plus que deux singulets intenses $\delta = 3{,}97$ ppm et $\delta = 4{,}11$ ppm.

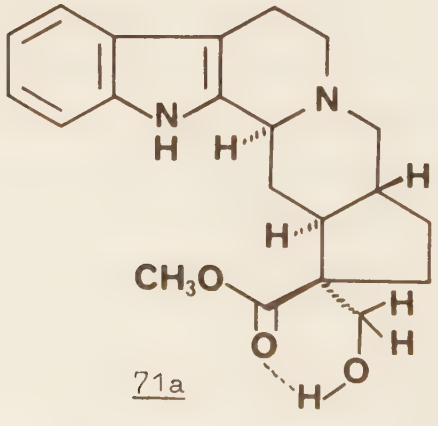
Le but de cette analyse étant de montrer l'intérêt pour la détermination de la stéréochimie des groupements fonctionnels ($COOCH_3$ et $-CH_2-OH$)

dans le système abeO 18 (17 → 16) Yohimbane 71, on peut se poser la question de savoir quelle est la fonction alcool primaire formée au cours de la réduction de 71 par $LiBH_4$.(-CH_2-OH ou -CH_2-OH). (x) (y)

En supposant que le système AB vérifiant le rapport $\frac{J}{\nu_0 \delta} < 1$ observé dans le spectre RMN du diol 75a provienne, comme cela a été postulé, de l'anisotropie exercée par l'azote Nb sur les hydrogènes (y) et dans l'hypothèse où le groupe carbométhoxyle se trouve au-dessus du plan moyen de la molécule, la réduction de cette fonction par $LiAlD_4$ doit aboutir à la formation d'un dérivé deutérié 75b ne présentant que le système AB de rapport $\frac{J}{\nu_0 \delta} \simeq \infty$ précédemment observé dans le diol 75a.

Soumis à l'action de $LiAlD_4$ dans le THF, la base 71 conduit, après 3 h de contact à la température du laboratoire, au dérivé deutérié attendu dont l'analyse spectrale (masse et RMN) est en accord avec celle d'une structure du type 75b, en particulier un seul système AB ($\frac{J}{\nu_0 \delta} \simeq \infty$) apparaît sur le spectre de RMN comme prévu. Il apparaît donc que cet argument confirme la stéréochimie β précédemment attribuée au groupe carbométhoxyle dans le système abeo 18 (17 → 16) Yohimbane et conduit à proposer définitivement la formule 71a pour cet alcaloïde.





CHAPITRE VI

TENTATIVE D'INTERPRETATION
Mécanistique et Stéréochimique des Résultats

Afin de mieux faire ressortir les particularités réactionnelles des fonctions oxygénées comportant un groupement carbonyle, il importe, avant d'aborder la discussion de nos résultats, de consigner quelques aspects de ceux-ci dans le tableau suivant : (les rendements sont traduits par rapport aux dérivés cyclisés)

MPOSES TRAITES	SOLVANTS	DERIVES CYCLISES C_{19}-méthyleβ	C_{19}-méthyleα	DERIVES D'ADDITION	CYCLISATIO CARB.-CARB
orynanthéane 13	THF - eau acétone-eau acide acétique méthanol-eau-H^+	-	-	- 30% * 68	-
orynanthéol 26	méthanol-eau-H^+ acide acétique	80% 31a 80% 31a	20% 31b 20% 31b	néant néant	néant néant
orynanthéal 5	méthanol-eau-H^+	100% 32	néant	10-15% * 70a	néant
orynanthoate de méthyle 28	méthanol-eau-H^+	100% 30a	néant	néant	néant
cide corynan-thoïque 27	méthanol-eau-H^+	100% 30a	néant	néant	néant
éméthylcorynan-théine 2	acide acétique	70%	30%	néant	40-45% * 71

* Rendement par rapport au produit de départ.

TABLEAU V

L'examen comparatif des résultats ci-dessus montre :

1) que la réaction d'oxymercuration n'est opérante qu'en présence de nucléophiles forts (méthanol). Il convient de rappeler, en outre, qu'on note une accélération de la vitesse par addition d'un acide fort au milieu réactionnel. Le rôle du catalyseur acide, qui est vraisemblablement d'augmenter la concentration en ions mercuriques, n'a pas fait l'objet d'une étude particulière au cours de ce travail ; il en est de même de l'incidence éventuelle de l'emploi de divers sels mercuriques.

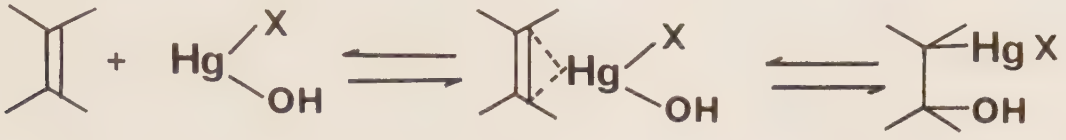
2) que la cyclisation conduisant aux hétéroyohimbanes semble suivre deux cours stériques distincts : l'un aboutit à la formation d'un mélange d'épimères en 19, l'isomère C_{19}-méthyle β étant toujours prépondérante 31a, 31b et 68 ; l'autre conduit aux seuls dérivés hétérocycliques C_{19}-méthyle β 32, 30a. Cette conclusion découle de la simple analyse des résultats expérimentaux, les méthodes de séparation et d'indentification utilisées (chromatographie sur colonne, CCM, RMN) n'ayant pas permis de mettre en évidence les isomères C_{19}-méthyle α. Il serait néanmoins excessif de dire qu'ils sont rigoureusement absents du mélange.

Avant de proposer une interprétation qui soit cohérente avec tous ces résultats, il apparaît nécessaire de préciser, davantage, le concept mécanistique actuellement admis pour l'oxymercuration.

L'essentiel de ce que l'on savait sur le mécanisme d'addition d'un sel de mercure sur une oléfine se résumait, avant 1935, à l'idée que les deux entités réagissantes se combinaient molécule à molécule. De cette combinaison naissait un produit intermédiaire qui, dans un deuxième temps, était attaqué par le solvant pour former le composé final, la réaction globale procédant par une série d'équilibres (153)

Dès 1903 cependant, SAND (154) modifiait sa conception sur le problème et adoptait, déjà, une représentation schématique devenue l'ancêtre du symbolisme actuel. Pour lui, en effet, la double liaison et le

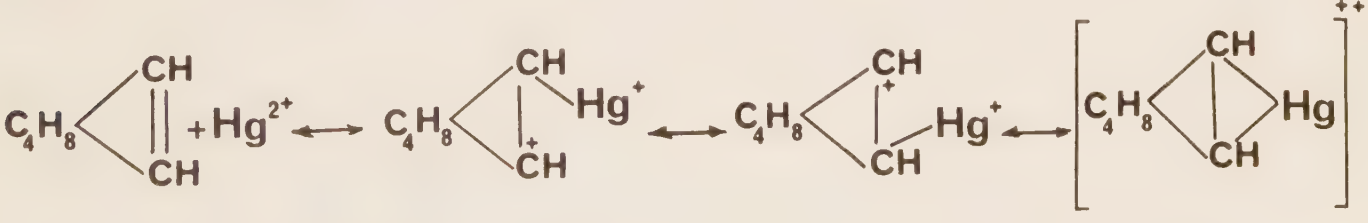
métal du sel basique s'associaient par recombinations valentielles dont il résultait un complexe de coordination pouvant à son tour se réarranger dans des conditions équilibrantes.



Cet aspect de réversibilité du processus réactionnel a ultérieurement été démontré par plusieurs auteurs travaillant, de préférence, dans des systèmes aqueux en présence d'anions ayant des affinités de coordination marqués vis-à-vis du mercure (155) (156) (157).

Par des études de RMN, BROWN et col. (158) ont montré que, dans le benzène, la mercuration par le trifluoroacétate de mercure tend très rapidement vers un équilibre déplacé dans le sens de la formation des produits finaux.

Cependant, le problème de l'intervention ou non d'ions mercuriniums dans le processus de l'oxymercuration a continué de susciter de vives controverses jusqu'à ces dernières années (158) (159). Se référant aux travaux antérieurs (160), LUCAS, HEPNER et WINSTEIN (138) admettent pour le mercure la possibilité de complexation avec les oléfines par analogie avec les ions Ag^+ (161), Br^+ (160) et les métaux de transition. Dès lors, des formules canoniques ont été proposées pour l'ion cyclohexène mercurinium.

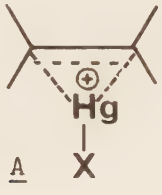


On peut en effet imaginer une orbitale hybridée 6 sp du mercure s'unissant avec l'orbitale 2p du carbone pour engendrer trois orbitales disposées en triangle, système à 2 électrons dans lequel chaque lobe a le maximum de recouvrement avec les deux autres (128c). Un tel système peut d'ailleurs être considéré comme une des conditions d'aromaticité (4n+2) selon HÜCKEL (ici n=0).

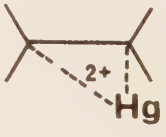
Une autre analogie déduite d'une étude de mécanisme d'addition électrophile basée sur une approche des orbitales moléculaires, indique

que l'attaque par Hg^{2+} en solution aqueuse caractérise la force de liaison entre le mercure et le carbone (159).

Les calculs montrent en effet que la force de liaison entre C_2H_4 et Hg^{2+} a une valeur intermédiaire entre celle de C_2H_4 et Cl^+ et celle du complexe C_2H_4-Ag^+, ce qui correspond à un transfert d'électron évalué à 0,764, en accord avec les résultats de HALPERN et TINKER (162) (1967) dans l'hydroxymercuration des oléfines substituées. Par conséquent, la liaison entre l'éthylène et Hg^{2+} impliquerait un recouvrement total de l'orbitale π par l'orbitale 6s du mercure. Il a été montré par DEWAR (163) que le don d'électron par le carbone au métal provoque, dans les sous-couches de celui-ci, un "back donation" à l'orbitale anti-liante π^* du carbone. Cet effet retour constituerait l'élément principal de la force de cohésion de l'ion mercurinium dont la structure serait de type complexe-π. Cependant, l'état exact d'hybridation du mercure restait encore mal connu du fait de sa dépendance à différents facteurs tels que solvants, environnements électroniques, etc ... Il avait été proposé néanmoins de représenter l'ion éthylène mercurinium par un schéma symétrique tel que A, et BACH et HENNEIKE (159) pensent qu'une représentation dissymétrique figurée par B rendrait mieux compte de la structure du complexe au moment de la substitution.



A

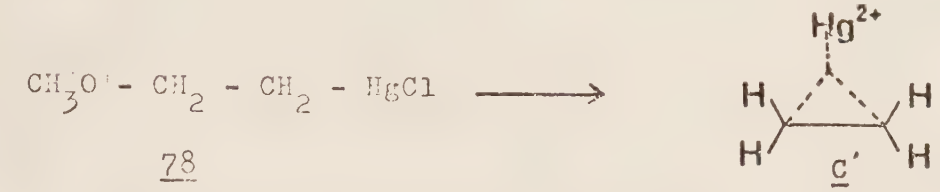


B

Bien que de nombreux résultats expérimentaux et calculs théoriques aient entraîné une très forte présomption concernant l'existence de tels ions, la controverse s'est poursuivie car aucune mise en évidence convaincante n'avait pu être effectuée (164) (165) (166). Très récemment cependant, la justification expérimentale faite par OLAH et CLIFFORD (167) démontrant la réalité de l'ion mercurinium constitue, à nos yeux une excellente preuve digne de caution.

Il a été en effet montré que, lrosque le méthoxy-2 éthylchloromercurique 78 est ajouté à une solution contenant le mélange $FSO_3H.SbF_5$ -SO_2 à -78°, et que, par agitation vigoureuse, la température est ramenée à -10°, le spectre de RMN de la solution limpide, tracé à -30°, présente un signal à 7,68 ppm attribuable aux quatre protons équivalents

de l'ion éthylène mercurinium C' (167). L'apparition de ce singulet traduit, sans aucun conteste, la nature symétrique de l'ion figuré par le schéma C'.



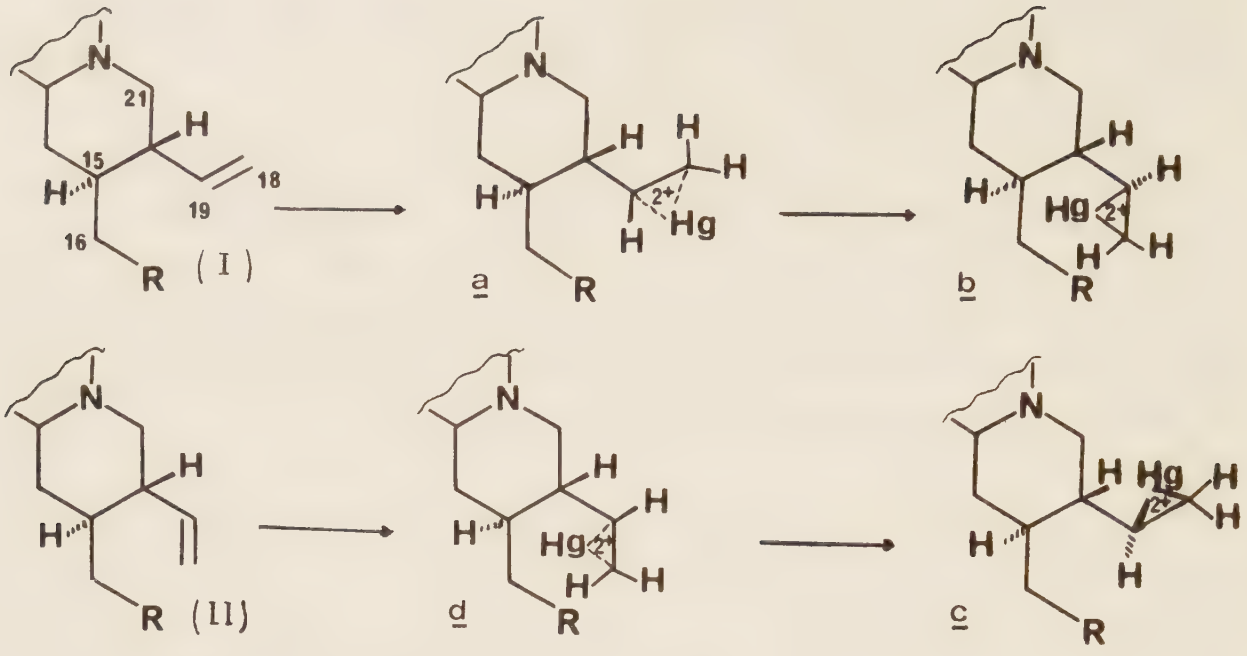
De la même manière, des ions norbornylènes mercurinium ont été mis en évidence et les auteurs envisagent même la préparation de ces entités transitoires par oxymercuration directe.

Ces quelques précisions étant apportées en ce qui concerne la nature de l'intermédiaire mercurinium, il convient de rappeler brièvement le mécanisme par lequel se forment alors les produits finaux afin de dégager les conclusions stéréochimiques qui s'imposent dans les limites de nos résultats.

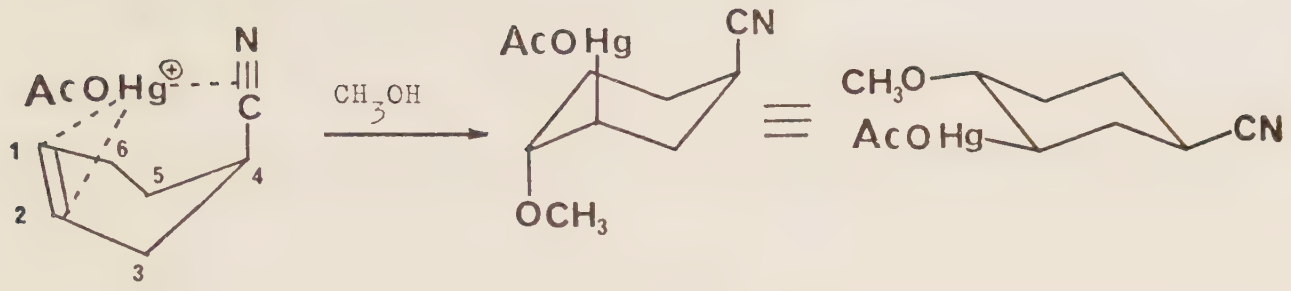
Comme nous l'avions dit précédemment, la réaction d'oxymercuration-démercuration conduit à une substitution de type MARKOVNIKOV de l'oléfine. Cette substitution résulte de l'attaque de l'ion mercurinium par le nucléophile, ce que WRIGHT avait décrit comme étant cis dans les oléfines simples ou non tendues ; cette idée avait prévalu jusqu'en 1947. Mais, dans un article considéré à l'époque comme d'avant-garde concernant les complexes de coordination entre les ions mercuriques et le cyclohexène, LUCAS et col. (138) postulaient au contraire une addition trans par analogie avec l'addition des réactifs électrophiles sur les oléfines.

Comme dans le cas des ions éthylène bromoniums, on peut donc dire que les ions éthylène mercuriniums ou cyclohexènemercuriniums subissent l'attaque trans, stéréospécifique des anions ou du solvant. Dépendant des caractères particuliers de la molécule, du pouvoir solvatant plus ou moins important du solvant, la réaction opère de façon non stéréospécifique dans les systèmes figés (128c).

Dans une chaîne latérale vinylique où il existe un certain degré de liberté de rotation, plusieurs possibilités d'attaque par le réactif électrophile sont permises. D'un point de vue théorique, on peut donc penser, dans le cas du système corynanthéane, que l'action de $(AcO)_2$ Hg dans les conditions choisies donne naissance à quatre ions a, b, c, d.



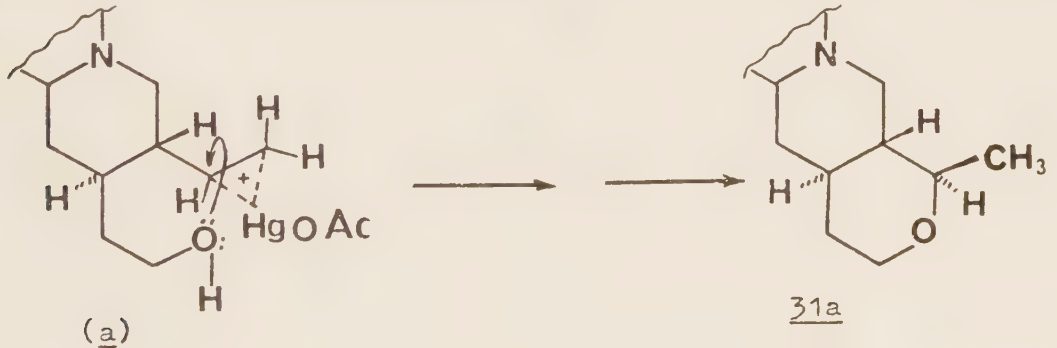
Si l'on considère que la face ∝ de la molécule est la moins encombrée, il apparaît que ces quatre ions résultent, en ce qui concerne a d'une attaque ∝ de la double liaison dans sa configuration exo (I) et d d'une attaque ∝ dans sa configuration endo (II). b et c sont obtenus par une rotation de 180°. Si l'on examine les modèles moléculaires, il apparaît clairement que les ions b et c sont stériquement défavorisés. Il existe en effet une interaction importante entre l'un des hydrogènes portés par le C-18 et ceux portés par C-15 et C-21. Ces différentes remarques doivent permettre d'expliquer les différences observées dans le déroulement stérique des réactions. D'autre part, il est important de préciser le rôle que peuvent jouer les groupements voisins portés par le C-16. Ce rôle est double : il s'agit, d'une part, d'un pouvoir nucléophile se manifestant vis-à-vis du carbone le plus substitué de la chaîne vinylique susceptible de former des produits cyclisés et, d'autre part, d'une capacité de stabilisation de l'ion mercurinium intermédiaire. HENBEST et NICHOLLS (129a) avaient montré, en série cyclohexène que, lorsqu'un groupement à caractère base de LEWIS était présent en position 4 par rapport à l'oléfine, il intervenait en stabilisant le complexe intermédiaire, ce qui avait pour effet, dans ce cas, de provoquer une attaque stéréospécifique de la double liaison.



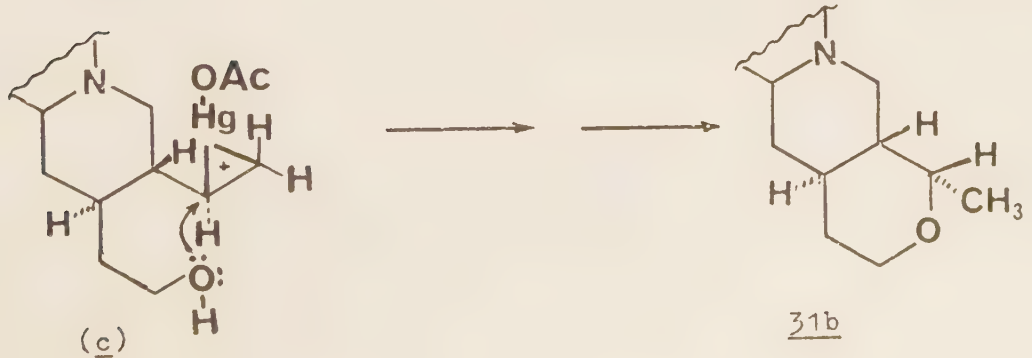
On peut donc penser que les différences de réactivité observées en fonction de la nature des groupements voisins présents dans le système Corynane, peuvent être interprétées en tenant compte des différences de pouvoir nucléophile et de capacité de stabilisation de chacun d'eux.

I - CAS DU CORYNANTHEOL 26

La réaction de substitution a conduit, rappelons-le, à un mélange composé essentiellement de dérivés C-19 β méthyle 31a et C-19 α méthyle 31b avec une nette prédominance de dérivés β. Ce résultat s'interprète facilement si l'on considère que la fonction alcool primaire assez nettement nucléophile a effectué une attaque anti des ions mercuriniums intermédiaires a et c. L'ion a conduit au dérivé C-19 β méthyle tandis que l'ion c donne le dérivé α. La différence de proportion obtenue peut être due à la différence de stabilité des ions a et c. L'absence de dérivés méthoxylés n'est pas surprenante puisqu'on



(a) 31a



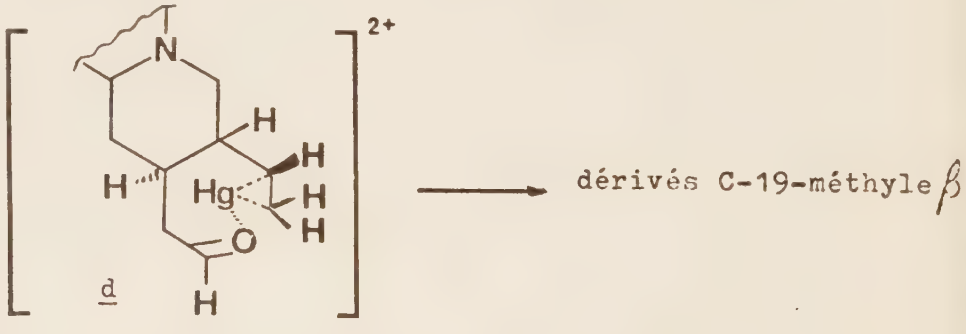
(c) 31b

sait que dans le cas de groupements ayant une nucléophilie voisine (ce qui est le cas ici), une réaction interne est toujours favorisée par rapport à une réaction externe.

II - CAS DU CORYNANTHEAL 5, DE L'ACIDE CORYNANTHOIQUE ET SON ESTER 27 et 28

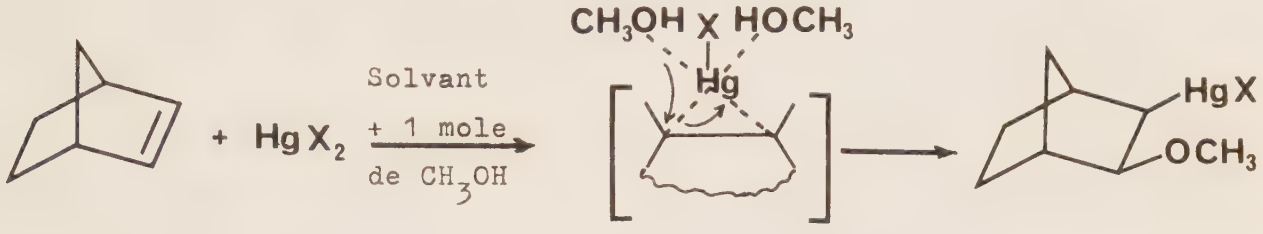
La situation est assez différente ici. La réaction conduit à des produits cyclisés ayant exclusivement la stéréochimie C-19 méthyle β et dans le cas du Corynanthéal 5 a une quantité relativement importante de dérivés méthoxylés épimères en 19 70a. Tout se passe comme si les ions b et c étaient inopérants en ce qui concerne la formation des dérivés de l'hétéroyohimbane (attaque interne) et, au contraire, seraient susceptibles d'intervenir dans la formation des dérivés méthoxylés (attaque externe).

Si l'on considère la stabilité différentielle des ions intermédiaires, a, b, c et d, il apparaît que d présente les mêmes caractéristiques que l'ion a mais l'atome de Hg étant situé du même côté que la fonction aldéhydique. Ces conditions peuvent être considérées comme favorables à une stabilisation de l'ion d selon le schéma ci-dessous.



Mais alors, une objection peut être soulevée. Il apparaît en effet que le même type de stabilisation pourrait opérer dans l'ion b. La réponse à cette objection est que cet ion correspond, soit à une attaque β de la double liaison en configuration endo, soit à une rotation de 180° d'une attaque α de la double liaison en configuration exo, conduisant finalement à un ion, siège d'interactions stériques. Ces diverses raisons nous autorisent à exclure dans ce cas l'intervention de l'ion b comme intermédiaire de réaction. Nous sommes donc conduits à postuler que les produits hémiacétaliques formés par oxymercuration du Corynanthéal 5 - ne proviennent pas d'une attaque nucléophile anti d'un ion tel que a, mais d'une attaque syn d'un complexe-π de type d. Un tel processus n'est pas interdit ; nous avons mentionné au cours du

résumé des conceptions mécanistiques concernant l'oxymercuration, que des attaques de ce type existent obligatoirement dans des systèmes rigides tels que bicyclo-octane ou norbornane. Leur mécanisme a fait l'objet d'une récente mise au point par BACH et col. (168). Ceux-ci ont en effet montré que c'est le nucléophile inclu dans un solvat intermédiaire qui réalise la substitution à l'intérieur de ce solvat de façon syn, conduisant en définitive à une addition cis sur la double liaison.



Si le mécanisme de la réaction est bien celui que nous proposons, l'obtention exclusive de dérivé C-19 méthyle β se trouve justifiée. L'interprétation est valable ausi bien dans le cas de la fonction aldéhyde en 16 que dans celui de la fonction ester ou carboxylique.

Un point important reste cependant à discuter. Il s'agit de la formation des dérivés méthoxylés 70a dans le cas de l'aldéhyde 5 et de leur absence dans celui des fonctions acide ou ester 27 et 28.

Dans ces derniers cas, tout se passe comme si les divers complexes mercuriels intermédiaires étaient dissimulés à l'action du méthanol. Si l'on tient compte du raisonnement précédent, ceci signifie qu'il n'y a pas d'ions mercuriniums de type a ou de type c dans le milieu réactionnel, autrement le caractère fortement nucléophile du méthanol devrait se manifester. L'action de $Hg(OAc)_2$ sur l'acide corynanthoïque ou son ester dans les conditionsprécédemment définies conduit donc à l'ion d. Une condition pour que celui-ci ne puisse pas réagir avec le méthanol est que l'effet donneur du groupement en C-16 interdise l'apparition de charge sur les carbones C-18 ou C-19. Dans ces conditions, la réaction de substitution par attaque syn intramoléculaire reste la seule susceptible d'opérer. On comprend du même coup qu'une quantité non négligeable de produit de départ soit retrouvée.

La situation est un peu différente dans le cas de l'aldéhyde. La stabilisation apportée par l'effet donneur n'est pas suffisante pour

stabiliser complètement le complexe mercuriel sous la forme d. Le caractère nucléophile de la fonction aldéhyde étant relativement modéré, on comprend alors que des dérivés méthoxylés puissent se former de deux façons différentes : soit en réagissant avec de petites quantités d'ions a et c présents dans le milieu et ceci selon le processus admis précédemment pour le Corynantheol, soit par attaque directe d'ions de type d dans lesquels une charge partielle pourrait exister sur C-18. L'ensemble de ces considérations peut être résumé dans le tableau ci-dessous :

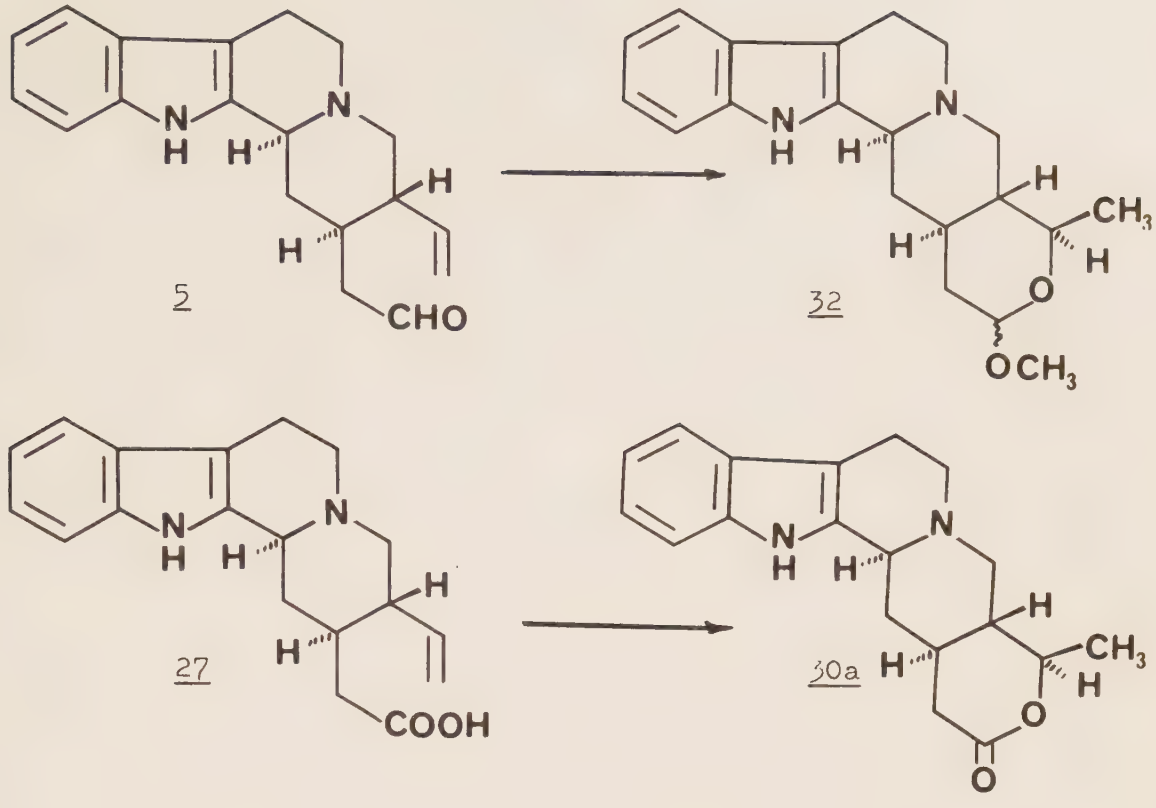
Groupements fonctionnels	Stabilisation d'ions mercuriels	Nucléophilie	Configuration d'ions mercuriels attaqués
-COOH -$COOCH_3$	+++	++	d
-CHO	++	+	MeOH d MeOH - d ou a ou b
-CH_2OH	+	+++	a, b, d

III - CAS PARTICULIER : DEMETHYLCORYNANTHEINE 2

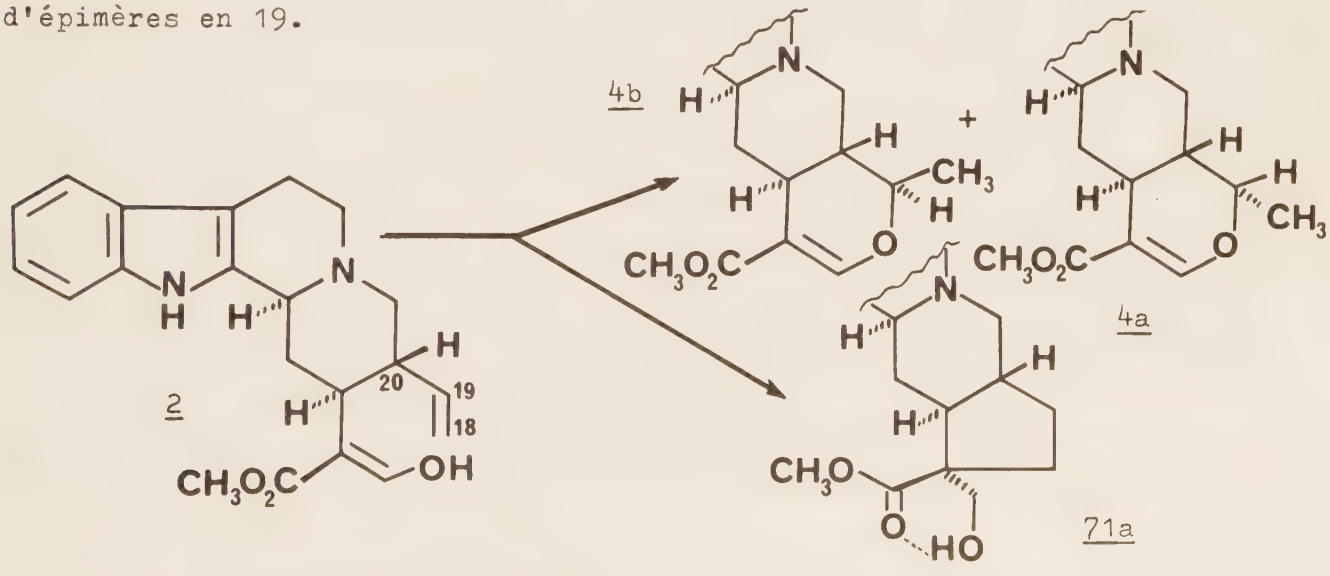
L'examen du tableau V de la page 129 montre que l'oxymercuration-démercuration de la déméthylcorynanthéine 2 conduit à 15-20% de produits cyclisés appartenant au groupe hétéroyohimbane 4 et 40-45% de dérivé correspondant à une c-cyclisation 71 (système abeO 18(17→16) Yohimbane. Pour comprendre la réactivité de la déméthylcorynanthéine 2 dans les conditions de l'oxymercuration, il importe de considérer successivement le problème du mécanisme de formation des dérivés de l'hétéroyohimbane 4 et celui des abeO 18(17→16) Yohimbane 71.

III - 1 - HETEROYOHIMBANE 4

Le mécanisme de cyclisation conduisant à la formation de l'Ajmalicine 4a et à l'épi-19 Ajmalicine 4b peut être interprété de la même manière que celui des autres dérivés de l'hétéroyohimbane (30a, 32) obtenus au cours des réactions précédentes.



Il s'agit en effet d'une attaque du carbone le plus substitué de l'ion mercurinium par l'atome d'oxygène de la fonction aldéhyde. Cependant, il y a lieu de reparquer que, contrairement à ce qui a été observé dans le cas de la cyclisation de l'aldéhyde 5 ou de l'acide 27, la O-cyclisation de la déméthylcorynanthéine 2 conduit à un mélange d'épimères en 19.



Ce fait incite à penser que le mécanisme réel de la formation de l'Ajmalicine 4a et de son épimère 4b est différent de celui de 32 et 30a.

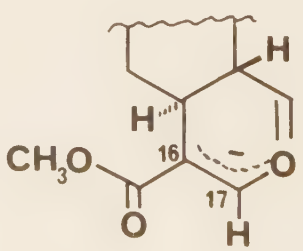
III - 2 - abeo 18 (17 → 16) YOHIMBANE 71

La formation de 71 correspond à une cyclisation C_{16}-C_{18}, c'est-à-dire à une substitution électrophile de l'atome le moins substitué de l'ion mercurinium (attaque anti MARKOVNIKOV). Cette déviation à la règle des additions des sels de mercure fait admettre que dans les conditions opératoires utilisées, la fonction aldéhyde conjuguée à la fonction carbométhoxyle, réagit par l'intermédiaire de sa forme énolique, une charge négative partielle pouvant exister sur le carbone-16 et initier la substitution. Si l'on tient compte du mécanisme habituel d'attaque des ions mercuriniums, la substitution devrait s'effectuer sur le carbone-19 ; mais, dans ce cas, la réaction conduirait à un cyclobutane (système moins stable).

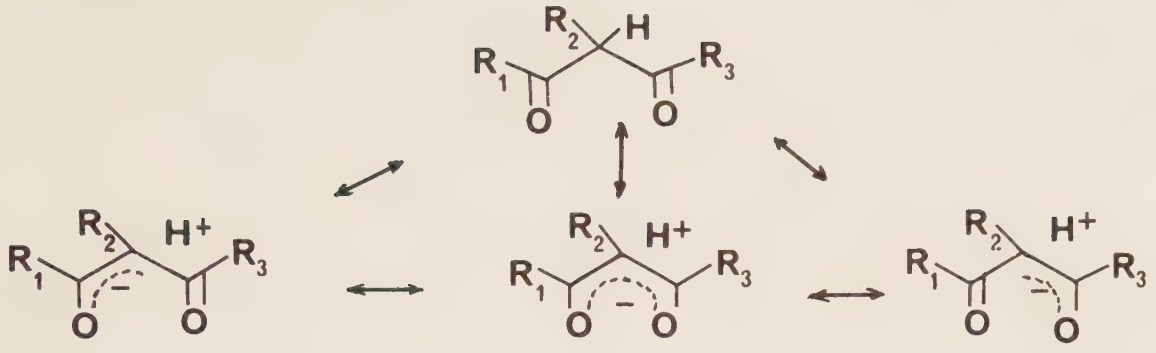
Il semble donc logique et bien que la densité de charge soit plus faible sur C-18 que sur C-19, quela réaction évolue préférentiellement vers la formation d'un système cyclopentanique. Dès lors, une question se trouve posée : pourquoi ne se forme-t-il pas de dérivé résultant d'une O-cyclisation sur le carbone-18 ?

Pour apporter quelques éléments de réponse à cette question, il apparaît nécessaire de réenvisager l'ensemble du processus de formation des composés 4 et 71 en considérant que la réactivité du système aldéhyde conjugué vis-à-vis de l'ion mercurinium est celle d'un ion ambident (I) (169).

Le terme d'anion ambident a été proposé par KORNBLUM (169) pour désigner les entités nucléophiles incluses dans un système conjugué (mésomérie) et capables de manifester une double réactivité vis-à-vis des agents électrophiles (170). Les énolates des composés dicarboxylés, les phénoxides, les nitriles, les thiocyanates, les anions des composés aromatiques hétérocycliques ou leurs dérivés (pyrroles, indoles, hydroxy-2 pyridine), etc ..., constituent, parmi bien d'autres, des exemples classiques d'anions ambidents.



I



Bien que les deux centres réactifs d'un tel anion forment un système mésomère, la plus grande partie de la charge négative se trouve concentrée sur l'atome le plus électronégatif (échelle de PAULING), tandis que l'atome de plus faible électronégativité devient le donneur le plus polarisé. Malgré cette dissymétrie de la répartition des charges, très souvent, les réactions dans lesquelles se forment des liaisons covalentes avec un agent électrophile ont de préférence lieu avec l'atome de moindre électronégativité, phénomène auquel il a été donné le nom de "transfert de centre réactif" (171). L'aptitude pour un anion ambident de réagir de telle ou telle manière n'est donc pas directement reliée à la distribution de la densité électronique.

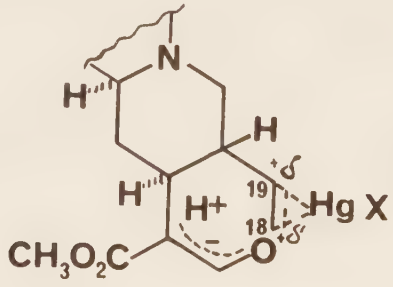
Dans le cas des réactions sous contrôle cinétique, la composition du mélange des produits formés est déterminée par la nucléophilie de chaque atome donneur vis-à-vis du centre électrophile. Cependant, du fait de la résonance du système, il n'est pas possible, dans le cas d'un anion ambident, d'apprécier séparement la basicité et la polarisabilité intrinsèques de chaque atome. On est donc amené à faire une estimation purement qualitative de la nucléophilie relative des atomes vis-à-vis d'un agent électrophile et à faire intervenir le concept de bases et acides, durs et mous, développé par PEARSON (177) pour prévoir le mode de réaction. Le postulat fondamental qui découle de ce concept est que les bases dures se lient de préférence aux acides durs et les bases molles aux acides mous.

L'application de ce principe aux anions ambidents permet donc de prévoir le mode préférentiel de réaction lorsque de tels entités se trouvent en présence d'une variété d'agents électrophiles : un donneur

dur se liera à un accepteur dur, tandis qu'un donneur mou établira de préférence une liaison avec un accepteur mou. Toutefois, il arrive parfois que les facteurs stériques, les effets de solvants (170), etc ... jouent considérablement dans l'orientation de ces attaques.

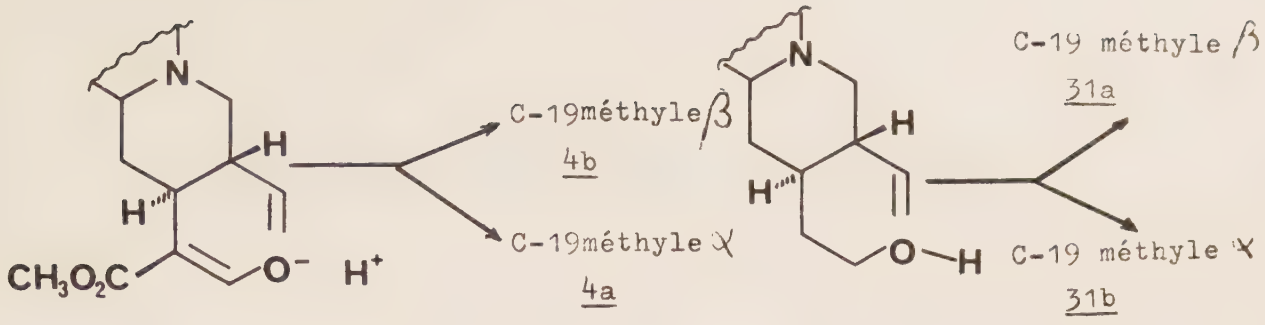
Dans le cas qui nous préoccupe, il est évident que le carbone-16 de l'anion ambident est la base molle et l'atome d'oxygène la base dure. On doit admettre, en plus, pour interpréter clairement nos résultats à la lumière de ce concept mécanistique, c'est-à-dire la formation simultanée de dérivés résultant d'une O-cyclisation en 19 ou d'une C-cyclisation en 18, 71 que le carbone-19 se comporte comme un acide dur et le carbone-18 comme un acide mou. Tout se passe donc comme si des charges positives apparaissaient simultanément sur les carbones C-19 et C-18 avec une répartition de la densité de charge telle que $+\delta_{C-19} > \delta'_{C_{18}}$.

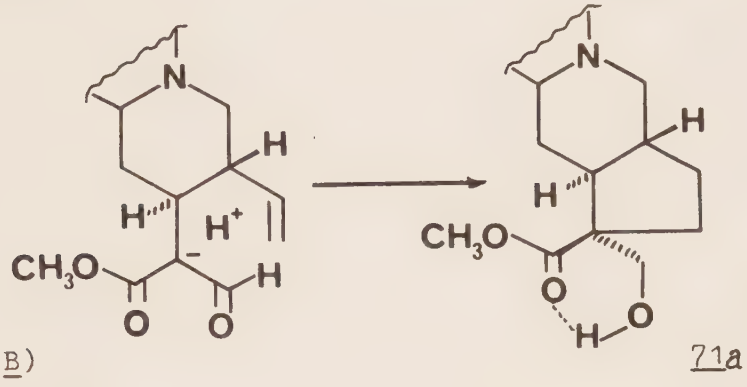
Ceci paraît logique puisque le carbone C_{19} est le plus substitué. D'autre part, il a été montré par KORNBLUM (169) (172) que, lorsqu'un anion ambident réagit avec un agent électrophile, l'augmentation du caractère SN_1 de l'état de transition augmente la proportion de produits formés par la mise en jeu de l'atome le plus électronégatif. Cette règle rend qualitativement compte de nos résultats expérimentaux.



Deux points peuvent, en outre, être précisés : d'une part la proportion relativement importante de la C-cyclisation par rapport à la O-cyclisation, d'autre part le cours stérique de ces réactions.

Les remarques précédemment faites concernant le cours stérique de l'attaque des différents ions mercuriniums par les nucléophiles intramoléculaires restent valables. Il semble raisonnable, à la limite, que l'on puisse envisager les deux formes réactives A et B de l'anion ambident. Assimilable à une fonction alcool, (A) réagit comme l'avait fait le Corynanthéol 26 pour conduire aux deux épimères 4a et 4b. Par ailleurs, l'obtention de ces épimères en 19 est en bon accord avec le caractère SN_1 (caractère racémisant) de l'état de transition sur le carbone.





Quant à la formule (B), elle conduit à la formation de 71a

Au cours de l'étude des produits de cyclisation de la déméthylcorynanthéine 2, un intérêt particulier a été porté à la recherche d'un éventuel épimère en 16 du dérivé majoritaire 71. Rappelons que tout concourt à penser que ce composé est formé stéréospécifiquement. Mais, dans les limites actuelles de ce travail, des données manquent pour permettre de conclure si cette stéréospécificité résulte de la structure électronique (173) du carbone-16 ou est une caractéristique propre à ce genre de cyclisation. On peut néanmoins avancer l'hypothèse d'une attraction électrostatique entre le doublet de l'azote Nb et le groupe carbométhoxyle (174) dans l'état de transition, ce qui aurait pour effet d'orienter préférentiellement ce groupement dans une position β.

Il y a lieu, en outre, d'être surpris de la proportion relativement importante de la C-alkylation ; cependant, il est difficile de dire si ce fait doit être relié à l'influence du milieu réactionnel (175) ou à celle de la température (175) ou, tout simplement, interprété comme un phénomène de transfert de centre réactif selon NESMEYANOV et KABACHNIK (171).

* * *

Partie Expérimentale

Les points de fusion pris en tubes capillaires avec un appareil W. BÜCHI ne sont pas corrigés. Les mesures de pouvoirs rotatoires ont été effectuées avec le polarimètre électronique de Perkin-Elmer type 141 MC pour la raie D du sodium, à la température moyenne de 20°C. Les valeurs de α_D indiquées correspondent à des solutions de concentration voisine de 1,5% . Les spectres IR ont été enregistrés avec l'appareil de Perkin-Elmer modèle 257, sur des échantillons en suspension dans le nujol, sauf exception.

Les spectres de RMN ont été tracés, soit dans le deutérochloroforme, soit dans la pyridine deutériée, avec le T.M.S. comme référence interne sur spectromètre Varian A-60. Les déplacements chimiques (δ) sont évalués en ppm, les constantes de couplage en Hertz.

Les spectres de masse ont été enregistrés à l'aide du spectrographe Atlas CH^4 # MS9 et les analyses effectuées dans le laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S., à Gif/Yvette.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été exécutées sur plaques de Kieselgel-G, neutres ou alcalines, révélées par pulvérisations au Dragendorff et à l'acide sulfurique 50%.

x x x

x x x x

x x x

PURIFICATION DE LA CORYNANTHEINE

FORMATION DES TARTRATES DE CORYNANTHEINE ET DE DIHYDROCORYNANTHEINE

500 g de bases brutes pulvérulentes sont mis dans un ballon de 3 litres. On y ajoute 1 litre d'éthanol à 96° bouillant et porte au bain-marie jusqu'à dissolution totale de la poudre. A la solution légèrement refroidie, on ajoute 250 g d'acide tartrique en solution dans 500 ml d'éthanol à 96°. On reporte au bain-marie jusqu'à apparition des premiers cristaux. On laisse refroidir à la glacière, puis essore les cristaux ; on lave à l'éthanol. 450 g de tartrates de Corynanthéine et dihydrocorynanthéine sont ainsi obtenus.

PASSAGE DES TARTRATES AU MELANGE DES BASES CRISTALLISEES

- Méthode A

100 g de tartrates de Corynanthéine et de dihydrocorynanthéine sont mis en suspension dans 200 ml d'éthanol bouillant. On essore rapidement et recommence l'opération avec 100 ml d'alcool.

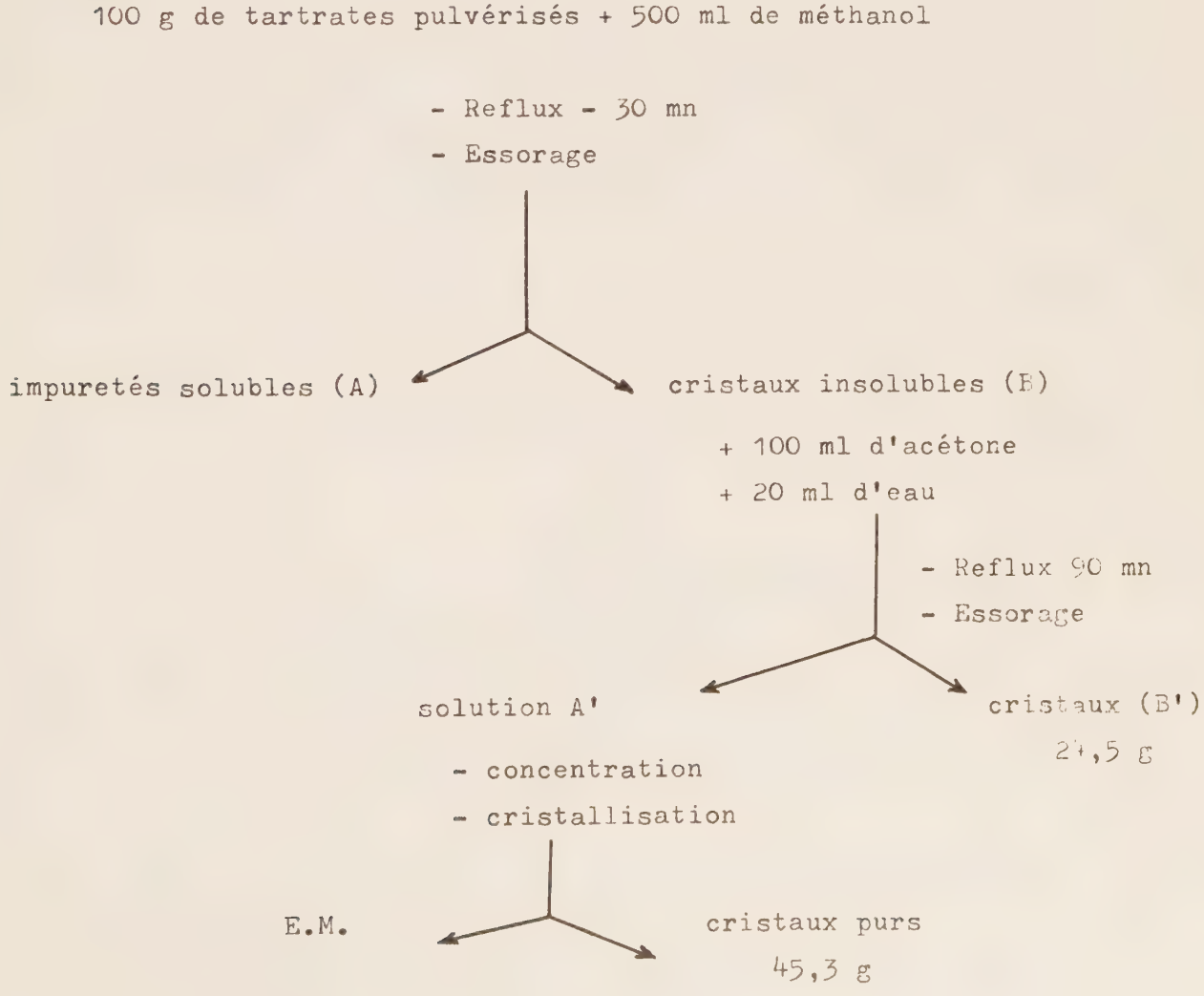
Les cristaux sont ensuite dissous dans 3,5 litres d'eau bouillante. On filtre la solution, laisse refroidir, puis alcalinise par 100 ml d'ammoniaque.

Le précipité blanc est extrait au chlorure de méthylène qui est ensuite lavé à l'eau, séché sur SO_4Na_2 et évaporé. Le résidu ainsi obtenu est repris par 540 ml d'éthanol à 96° et 300 ml d'eau ajoutée en plusieurs fois. On réchauffe au bain-marie jusqu'à apparition des premiers cristaux. Ceux-ci sont essorés après une nuit de repos à la glacière. Après plusieurs jets successifs, on obtient 40 g de bases cristallisées pratiquement débarassées de toute autre impureté.

- Méthode B

a) purification des tartrates

100 g de tartrates de Corynanthéine et de dihydrocorynanthéine pulvérisés sont dissous dans 500 ml de méthanol. On porte à reflux pendant 30 mn. On essore et obtient un insoluble (B). La phase liquide (A) contenant les impuretés solubles est éliminée. Les cristaux (B) sont ensuite traités par 100 ml d'acétone et 20 ml d'eau à reflux pendant 90 mn ; on filtre à chaud. L'insoluble (B') pesant 24,5 g est un tartrate pur de Corynanthéine et de dihydrocorynanthéine. La solution (A') est concentrée et, après un repos de quelques minutes, donne un dépot cristallin que l'on essore (45,3 g). On obtient donc au total ∿70 g de tartrates purifiés. Les opérations peuvent être schématisées comme ci-dessous :



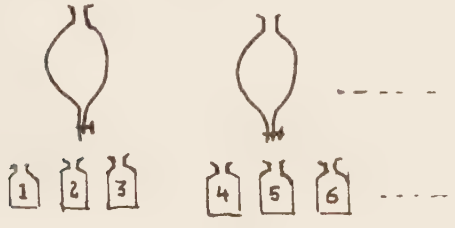
b) passage aux bases libres purifiées

Comme précédemment, les cristaux de tartrates sont dissous dans l'eau bouillante. Après refroidissement et alcalinisation à l'ammoniaque, on extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur SO_4Na_2 et évapore le solvant. On obtient un mélange de bases pratiquement débarassées des impuretés.

SEPARATION DE LA CORYNANTHEINE 1 ET DE LA DIHYDROCORYNANTHEINE 12 PAR LE PROCEDE DE DISTRIBUTION A CONTRE-COURANT (méthode de CRAIG)

a) préparation de la solution tampon

A 200 ml d'une solution normale de soude, on ajoute 21,008 g d'acide citrique monohydraté et on complète par addition d'eau le volume à 1000 ml. 725 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1N sont ajoutés ; on obtient ainsi 1.725 ml d'une solution tampon à pH = 4,1 . On prépare 21 litres de cette solution que l'on sature par 21 litres d'éther dans un ballon de 50 litres muni d'un dispositif d'agitation mécanique. La solution tampon est séparée de l'éther et répartie dans 21 flacons de 1 litre, numérotés de 1 à 21 et groupés trois par trois autour de 7 ampoules à décanter, selon le schéma ci-dessous :



b) opération de transfert

20 g de bases à traiter sont dissous dans 1 litre d'éther vierge. Cette solution éthérée est lavée 21 fois successivement par les 21 litres de tampon en commençant par le flacon N°1. A la fin de cette opération, le résidu liquide est éliminé (impureté).

Le contenu de chaque flacon est alors lavé l'un après l'autre, par 1 litre d'éther préalablement saturé par la solution tampon. A la fin de l'opération, la phase éthérée est séchée sur SO_4Na_2 et évaporée. Le résidu sec constitue le résultat du premier transfert. On procède

ainsi pendant les 29 transferts ; chaque fraction organique est pesée et contrôlée par analyse en CCM. 7 g de Corynanthéine purifiée sont ainsi obtenus.

Après ces 29 opérations, le contenu des 21 flacons réunis trois par trois est alcalinisé à l'ammoniaque et extrait par de l'éther (voir partie théorique). On obtient ainsi de le dihydrocorynanthéine pure 12.

OBTENTION DE LA CORYNANTHEINE

a) par contre-courant :

300 mg de Corynanthéine, séparée de la dihydrocorynanthéine 12 par distribution à contre-courant, sont recristallisés dans le mélange acétone-hexane. Après plusieurs opérations de recristallisation, on obtient un échantillon analytique ayant des constantes physiques comparables à celles données dans la littérature pour ce composé.

F : 161-164°

Litt. (1) F : 165-166° α_D + 28,5 (MeOH 1%)

Analyse - calculé pour $C_{22}H_{26}O_3N_2$

	% Cal.	tr.
C	72,10	72,15
H	7,15	7,11
N	7,65	7,60
O	13,10	13,13

Spectre IR

bande N - H à 3360 cm^{-1}

bandes de Bohlmann à 2800 et 2750 cm^{-1}

bande C=O ($COOCH_3$) à 1700 cm^{-1}

bande C=C (conjuguée) à 1640 cm^{-1} intense

bandes C-O (larges) à 1255, 1225, 1150, 1120 cm^{-1}

Spectre de RMN

OCH_3 (méthoxyle)	singulet	3,68
OCH_3 ($COOCH_3$)	singulet	3,70
H vinyliques	multiplet complexe entre 4,80 et 5,90	
H aromatiques	multiplet complexe entre 6,90 et 7,50	
H_{17} éthylénique	singulet fin	7,35
N-H indolique	singulet élargi	7,92.

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 366

pics à m/e 365 (M-1) ; 184, 170, 169, 156.

b) par chromatographie sur colonne : voir partie théorique.

Un échantillon recristallisé dans les mêmes conditions que précédemment présente rigoureusement les mêmes constantes physiques que l'échantillon obtenu après séparation par contre-courant.

PRODUITS DE SAPONIFICATION DE LA CORYNANTHEINE : ACIDES ACETALIQUES 21a et 21b ET ACIDE CORYNANTHEIQUE 20

2,5 g de Corynanthéine sont dissous dans 12,5 ml de potasse méthanolique 2n. On fait refluer sous azote pendant 7 heures. Après un léger refroidissement, on ajoute 20 ml d'eau et élimine le méthanol par distillation. La phase résiduelle est refroidie, puis neutralisée par 10,7 ml d'acide acétique titré par rapport à la solution de potasse. Le précipité est laissé une nuit à la glacière puis essoré. 1 g de ce résidu séché en présence de P_2O_5 pendant 24 heures est repris par de l'éthanol absolu bouillant. La solution colorée est laissée au repos jusqu'à cristallisation. On essore et obtient une poudre blanche pesant 614 mg.

F° = 173-177° (fusion pâteuse).

Après trois recristallisations, le point de fusion n'est toujours pas net : 167-172° et l'analyse par chromatographie indique qu'il s'agit d'un mélange de trois composés acides.

α_D - 15° (MeOH 1%)

Litt. (1) - 14° (MeOH 1%).

Spectre de RMN (pyridine)

2 paires de OCH_3 (acétaliques) singulets { 3,20 ; 3,34 } 1e épimère 21a ou 21b ; { 3,26 ; 3,40 } 2e épimère 21b ou 21a

OCH_3 (énolique) singulet 3,59

{ H vinyliques ; H_{17} (acétalique) multiplet complexe 4,75-5,20

H aromatiques	multiplet complexe	7,10-7,75
H_{17} (éthylénique) (énolique)	singulet fin	7,78
COC-H	massif	6,70
N-H indolique (acide 20)	singulet élargi	11,28
N-H indolique (acide 21a et 21b)	singulets élargis	11,50 et 11,73.

SAPONIFICATION DE LA CORYNANTHEINE - DECARBOXYLATION DES ACIDES ACETALIQUES 21a et 21b

a) 20 Préparation de l'acide corynanthéique

20 g de Corynanthéine 1 sont dissous dans 125 ml de potasse méthanolique 2n. Après 7 heures de reflux, et sous agitation magnétique, on laisse refroidir et transvase dans un ballon de 3 litres. On neutralise très lentement par 20 ml de HCl concentré, le ballon étant placé dans un bac à glace. A pH 6, on évapore le solvant sous vide, reprend par du benzène pour éliminer les traces d'eau et de méthanol. Le résidu est traité par le mélange chloroforme-éthanol absolu 85-15. On filtre sur un schott et évapore à sec.

Le résidu ainsi obtenu (22 g) est dissous dans 1100 ml d'eau contenant 9 ml de HCl concentré (0,1n). Après un chauffage de 2 heures au bain-marie réglé à environ 70°, on refroidit puis neutralise par de l'ammoniaque jusqu'à pH 6 et extrait par le mélange Cl_3CH-EtOH abs. 85-15. La phase aqueuse est franchement alcalinisée et extraite par le même couple de solvants. Les phases organiques sont réunies et évaporées à sec. Le résidu de 16,7 g est trituré par du chlorure de méthylène et le Corynanthéal 5 (11,4 g) soluble est séparé de l'acide corynanthéique. La poudre blanche, insoluble dans le chlorure de méthylène (5 g), est recristallisée dans le mélange éthanol-chloroforme, ou dans l'éthanol absolu, on obtient ainsi l'acide corynanthéique 20.

Un échantillon est préparé pour analyse.

F : 197,5-200° $[\alpha]_D$ +18° (py c = 1,65).

Analyse $C_{21}H_{24}O_3N_2$ = 352,42

	% Cal.	Tr.
C	71,57	71,69
H	6,86	6,79
N	7,95	8,06
O	13,62	13,42

Spectre de RMN (pyridine + T.M.S.)

$O-CH_3$ (groupement méthoxyle)	singulet	3,60
H vinyliques	multiplet complexe entre	4,95 et 6,25
H aromatiques	multiplet complexe entre	7,15 et 7,83
H_{17} (éthylénique)	singulet	7,70
N-H indolique	singulet élargi	11,30

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 352

pics à m/e 351 (M-1) ; 184, 170, 169, 156, 144.

b) 5 Préparation du Corynanthéal

Le chlorure de méthylène de trituration du résidu de la décarboxylation ci-dessus est lavé 3 fois à l'eau, séché sur SO_4Na_2 et évaporé sous vide. On obtient ainsi 11,4 g d'aldéhyde (Rt = 70%) pratiquement pur. On filtre sur colonne de florisil 60-100 Mesh et obtient un produit cristallisé du mélange benzène-chlorure de méthylène.

Un échantillon est préparé pour analyse.

F : 226-229°

Litt. (1) : F : 230° (après sublimation) α_D -48,5 (py 1%).

Spectre IR

bande N-H	fine	3400 cm^{-1}
bande C=O	aldéhyde	1720 cm^{-1}

Spectre de RMN

H vinyliques	système de signaux complexes	4,92 et 5,90
H aromatiques	multiplet complexe	6,95 et 7,63
N-H indolique	singulet élargi	7,98
H aldéhydique	triplet mal résolu	10,10 J≃1.

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 294

pics à m/e 293 (M-1) ; 184, 170, 169, 156.

FORMATION DES DERIVES DU YOHIMBANE

22 Obtention d'un décarbométhoxy-16 hydroxy-17 Yohimbine

3 g des acides bruts obtenus par saponification de la Corynanthéine sont dissous dans 200 ml d'eau acide (0,5 N en HCl). On fait refluer à 100° pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est refroidi et extrait à pH ~6-7 par le mélange Cl_2CH_2-MeOH 80-20. On termine l'extraction en milieu alcalin. Les résidus pesant 1,80 g ont été soumis à une recristallisation (Rdt > 50%). On obtient un premier jet de 200 mg de produit pur. Les eaux-mères chromatographiées sur colonne de florisil donnent de nouvelles quantités de produit purifié homogène en CCM. L'échantillon préparé pour l'analyse donne les caractéristiques physiques suivantes :

F > 280° (fusion pâteuse) α_D -92° (py c=1,4)

Analyse : calculé pour $C_{19}H_{24}N_2O_2$, CH_3OH

	% Cal.	Tr.
C	69,74	69,75
H	8,19	8,15
N	8,13	7,98
O	13,94	14,09.

Spectre IR (nujol)

bandes N-H et OH	3300 cm^{-1}
bandes C-O (hydroxyle)	1035, 1020, 1000 cm^{-1}.

Spectre de RMN (pyridine)

H_{17} et H_{19}	système complexe	3,8 et 4,50
OH (groupement hydroxyle)	singulet intense et élargi	5,70
H aromatiques	multiplet complexe	7,10 et 7,8
N-H indolique	singulet élargi	11,28

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 312

pics à m/e 311 (M-1) pic de base ; 184, 170, 169, 156.

DIACETOXY-17,19 DECARBOMETHOXY-16 YOHIMBINE

2 g du diol 22 sont dissous dans 20 ml de pyridine et 10 ml d'anhydride acétique. On laisse au repos une nuit puis dilue abondamment à l'eau et extrait au benzène. Après plusieurs lavages à l'eau, séchage sur SO_4Na_2 et évaporation du solvant, on obtient 2,30 g de résidu qui se révèle être un mélange de deux dérivés d'après l'analyse chromatographique couche mince. Mélangé à de la silice CC-4 100/200 Mesh, ce résidu est chromatographié sur colonne.

24a Diacétoxy-17β,19β décarbométhoxy-16 Yohimbine

Les fractions 30-37 éluées par le mélange Cl_2CH_2 + 0,5% MeOH sont homogènes en CCM 1,400 g (~75%). Un échantillon a été recristallisé dans le mélange acétone-chloroforme pour analyse.

F : 259-261° $[\alpha]_D$ -83° (pyridine c=1,4)

Analyse - calculé pour $C_{23}H_{28}N_2O_4$ = 396,47

	% Cal.	Tr.
C	69,67	69,46
H	7,12	7,01
N	7,07	7,14
O	16,14	15,97.

Spectre IR

bandes N-H	fines et intenses	3340 cm^{-1}
bandes de Bohlmann		2800 cm^{-1}
bandes C=O (CAC)		1735 cm^{-1} et 1717 cm^{-1}
bandes C-O (OAC)		1275, 1250, 1035 cm^{-1}.

Spectre RMN

$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$	singulet	2,00
$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$	singulet	2,06
H_{17} et H_{19} axiaux	multiplet complexe	4,85
H aromatiques	multiplet complexe entre	7,10 et 7,80
N-H indolique	singulet élargi	11,43

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 396
pics à m/e 395 (M-1) ; 353 (M-43) ; 337 (M-59) ; 184, 170, 169, 156.

25a Diacétoxy-17β, 19α décarbométhoxy-16 Yohimbine

L'élution par le mélange Cl_2CH_2-1% MeOH donne des fractions purifiées pesant 500 mg (25%), dont la recristallisation successive dans le mélange MeOH-Cl_3CH conduit à l'obtention d'un échantillon analytique.

F : 279-281° $[\alpha]_D$ -85° (pyridine 1,5%)

Analyse pour $C_{23}H_{28}O_4N_2$ = 396,47

	% Cal.	Tr.
C	69,67	69,60
H	7,12	7,11
N	7,07	7,03
O	16,14	16,19

Spectre IR

bandes N-H fines et intenses	3380 cm^{-1}
bandes de Bohlmann	2815 cm^{-1}
bandes C=O (OAC) fines et intenses	1735 et 1715 cm^{-1}
bandes C-O (OAC)	1270, 1250 et 1030 cm^{-1}.

Spectre RMN (pyridine)

$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$	singulet	2,00
$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$	singulet	2,08
H_{17} axial	singulet élargi	5,15
H_{19} équat.	singulet élargi	5,30
H aromatiques	système complexe	7,10 - 7,80
N-H indolique	singulet élargi	11,30.

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 396 (pic de base) ;
pics à m/e 395 (M-1) ; 337 (M-59) ; 335 (M-61) ; 184, 170, 169, 156.

24b Dihydroxy-17,19 décarbométhoxy-16 Yohimbine

450 mg de diacétyl 24a sont dissous dans 20 ml de potasse méthanolique normale et soumis à un chauffage à reflux à 80° pendant 1 heure. On concentre à volume réduit et reprend le précipité par le mélange Cl_3CH-EtOH 85-15. Après évaporation à sec, on obtient un résidu qui est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine désactivée à 6% d'eau (alumine à activité V). Les fractions pesant 250 mg homogènes en CCM sont recristallisées dans le mélange méthanol-chloroforme.

Un échantillon préparé pour analyse présente les constantes physiques et caractéristiques spectrales suivantes :

F : 284° ($MeOH-Cl_3CH$) α_D -104° (py c=1,33%)

Analyse pour $C_{19}H_{24}O_2N_2$, CH_3OH

	% Calc.	tr.
C	69,74	69,75
H	8,19	8,15
N	8,13	7,98
O	13,94	14,09.

Spectre IR

bandes N-H et O-H	entre	3680 et 3330 cm^{-1}
bandes C-O (hydroxyle)		1040, 1029, 1004 cm^{-1}.

Spectre RMN (pyridine)

H_{17} et H_{19}	système complexe entre	3,8 - 4,30
O-H (hydroxyle)	singulet intense	6,5
H aromatiques	multiplet complexe entre	7,10 - 7,75
N-H indolique	singulet élargi	11,06.

25b Dihydroxy-17,19 décarbométhoxy-16 Yohimbine

450 mg de 25a sont dissous dans 20 ml de potasse méthanolique normale et traités comme précédemment. Le résidu brut est recristallisé dans le mélange méthanol-chloroforme et donne un jet de cristaux de 200 mg. Un échantillon analytique présente les caractéristiques suivantes :

F > 295° α_D - 83° (pyridine c=1,33).

Analyse (voir 24a).

Spectre IR

bandes N-H et OH	à	3300 cm^{-1}
bandes C-O (hydroxyle)		1060, 1045, 1037, 1020, 1000 cm^{-1}.

Spectre RMN

H_{17} et H_{19}	signaux complexes entre	3,85 et 4,50
O-H	massif à	5,5
H aromatiques	multiplet complexe entre	7,15 - 7,82
N-H indolique	singulet élargi	11,33.

22 Transformation du Corynanthéal 5 en dihydroxy-17,19 décarbométhoxy-16 Yohimbine

300 mg de Corynanthéal 5 sont dissous dans 25 ml d'acide chlorhydrique 0,5N. Un reflux à 100° est entretenu pendant 24 heures. Après refroidissement, on neutralise à l'ammoniaque et extrait d'abord à pH ~ 7, puis à pH alcalin, au mélange chlorure de méthylène-éthanol 85-15. On obtient un résidu de 309 mg. La plaque analytique en CCM conduit à une estimation du rendement de conversion à environ 75-80% en dérivé cyclisé 22.

Un essai de recristallisation de ce résidu permet d'obtenir un jet de cristaux de 60 mg, dont les caractéristiques analytiques et spectrales sont identiques à celles du mélange des diols 22 précédemment obtenus dans des conditions drastiques de décarboxylation des acides acétaliques 21a et 21b. Cette identité est par ailleurs confirmée par l'obtention de deux dérivés diacétylés, en tous points identiques aux diacétyls 24a et 25a, après acétylation du produit résultant du traitement du Corynanthéal dans les mêmes conditions drastiques.

13 Corynanthéane

1,09 g de sodium immergé dans de l'hexane sont dissous très lentement par petites portions et sous azote dans 19,2 ml de glycol éthylénique fraîchement distillé. La solution de glycolate de sodium ainsi obtenue est transvasée dans un ballon contenant 500 mg de Corynanthéal et 0,90 ml d'hydrate d'hydrazine à 98%. On chauffe à 200° à reflux au bain métallique pendant 6 heures. Après refroidissement puis

dilution avec 150 ml d'eau, on extrait 4 fois à l'éther. La solution éthérée fortement colorée est lavée plusieurs fois à l'eau jusqu'à obtention d'une solution pratiquement incolore. On sèche sur SO_4Na_2 et évapore à sec. Le résidu pesant 470 mg est chromatographié sur une colonne de silice CC-4 100/200 Mesh. On obtient 360 mg de Corynanthéane cristallisé dans le méthanol (Rdt > 80%).

Un échantillon préparé pour analyse présente les constantes physiques suivantes :

F : 182-183° α_D -99° (pyridine c=1,5)

Litt. (1) 182° α_D -100° (pyridine).

Spectre RMN

$\underline{CH_3}$ - CH_2	système complexe	0,96
H vinyliques	système complexe entre	4,90 et 5,92
H aromatiques	système complexe entre	6,86 et 7,66
N-H indolique	singulet élargi	7,66.

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 280

pics à m/e 279 (M-1) ; 251 (M-29) ; 223 (M-29-28) ; 184, 170 169, 156.

26 Corynanthéol

1 g d'aldéhyde 5 sont dissous dans 100 ml de méthanol par un léger chauffage. On laisse refroidir puis ajoute, en plusieurs fois, 400 mg de $NaBH_4$ sous agitation magnétique pendant 1 heure à la température ambiante. On dilue à l'eau et extrait au chlorure de méthylène (diluer abondamment au solvant pour éviter la recristallisation instantanée lors de l'extraction). On sèche sur SO_4Na_2 après lavage à l'eau et évapore à sec. Le résidu blanc cristallin de 980 mg est recristallisé plusieurs fois dans le méthanol.

Un échantillon analytique a permis d'obtenir les caractéristiques physiques habituelles suivantes :

F : 212-213° α_D = -61° (pyridine c=1,55%).

Analyse pour $C_{19}H_{24}ON_2$ = 296,40

	% Cal.	Tr.
C	76,99	77,10
H	8,16	8,18
N	9,45	9,27
O	5,40	5,65

Spectre RMN (pyridine)

- CH_2 - OH	triplet mal résolu	3,80 J = 6,5
H vinyliques	multiplet complexe entre	5,00 et 6
OH (hydroxyle)	singulet intense	5,30
H aromatiques	multiplet complexe entre	7,10 et 7,80
N-H indolique	singulet élargi	11,50.

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 296

pics à m/e 295 (M-1) ; 251 (M-45) ; 223 (M-45-28) ; 184, 170, 169.

28 Corynanthoate de méthyle

3,5 g de Corynanthéal 5 sont dissous dans 100 ml de méthanol. A la solution refroidie on ajoute 200 ml d'acétone RP. On refroidit à -4° par le mélange sel-glace. 9 ml de réactif de JONES sont ajoutés en plusieurs fois pendant que la température se stabilise à 0°.

Après une agitation magnétique de 5 heures, on neutralise par l'ammoniaque, dilue légèrement à l'eau et décante la phase organique que l'on extrait au Cl_2CH_2. on lave à l'eau et à l'eau salée, sèche sur SO_4Na_2 et évapore le solvant. Le résidu coloré de 3,5 g est chromatographié sur colonne de florisil 60-100 Mesh. On obtient ainsi 1,700 g de l'ester attendu 28, avec un rendement d'environ 50%. L'échantillon recristallisé dans le mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle donne les constantes physiques comparables à celles de la littérature.

F : 121-125°

Litt. (57) F : 121,2-122,4 α_D -28,7 (acétate d'éthyle).

Spectre IR (laque dans du Cl_3CH)

bandes N-H	3260 cm^{-1}
bandes de Bohlmann	2850, 2810 et 2750 cm^{-1}
bande C=O ($COOCH_3$)	1725 cm^{-1}
bandes C-O	1220 et 1000 cm^{-1}.

Spectre RMN

OCH_3 ($COOCH_3$)	singulet	3,71
H vinyliques	multiplet complexe entre	4,90 - 5,80
H aromatiques	multiplet complexe entre	7,00 - 7,60
N-H indolique	singulet élargi	8,05.

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 324
pics à m/e 323 (M-1) ; 184, 170, 169, 156.

27 Acide corynanthoïque

1,1 g de Corynanthoate de méthyle 28 sont dissous dans 15 ml de potasse méthanolique 2n. Après un reflux de 7 heures, on refroidit et neutralise à l'acide chlorhydrique 2n jusqu'à pH=6. On extrait par le mélange chloroforme-éthanol un produit pratiquement monotache en CCM pesant 1g (Rt > 90%).

Spectre de masse :

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 310
pics à m/e 309 (M-1) ; 184, 170, etc ...

2 Déméthylcorynanthéine

10 g de Corynanthéine 1 sont dissous dans 150 ml d'acétone RP contenu dans un récipient muni d'une entrée et d'une sortie. On refroidit dans un bac contenant le mélange sel-glace pendant 20 mn, jusqu'à une température comprise entre -3° et 0°C. On arrête le refroidissement pendant 5 mn et fait barboter le gaz chlorhydrique avec un débit moyen de 200 bulles par mn tel que la température de la solution remonte au voisinage de 0° à +5°. On replace ensuite le récipient dans le bain de sel-glace et sature la solution pendant 6 heures. Initialement limpide, la solution organique se charge très vite de précipité blanc laiteux qui se redissout à la fin de la réaction. On transvase

alors dans un autre récipient contenant de la glace broyée. On lave 3 fois à l'éther que l'on élimine. On lave ensuite 2 fois au chloroforme afin d'éliminer les traces de Corynanthéine n'ayant pas réagi. La phase aqueuse est alcalinisée et extraite au chlorure de méthylène. On lave à l'eau, sèche sur SO_4Na_2 et évapore à sec. On obtient un résidu pesant 7,7 g de déméthylcorynanthéine 2.

Le chloroforme du lavage acide est alcalinisé à l'ammoniaque, lavé à l'eau, séché et évaporé. On obtient un résidu pesant 1,8 g dont 0,900 g de déméthylcorynanthéine, ce qui porte le total à 8,600 g, soit un rendement d'environ 87%.

Un échantillon a été recristallisé dans le mélange acétone -Cl_2CH_2 pour analyse :

F : 166-169° α_D +5° (Cl_3CH c=1,1%)

Analyse pour $C_{21}H_{24}O_3N_2$ = 352,42

	% Calc.	tr.
C	71,57	71,51
H	6,86	6,84
N	7,95	7,96
O	13,62	13,68.

Spectre IR

bande N-H	3300 cm^{-1}
bandes C=O ($COOCH_3$ conjugué)	1655 cm^{-1}
C=C conjuguée	1620 cm^{-1}
bandes C-O ($COOCH_3$)	1215, 1090 cm^{-1}.

Spectre RMN

OCH_3	singulet	peu intenses	3,53 (2 épimères aldéhydes libres)
OCH_3	singulet	peu intenses	3,63 (2 épimères aldéhydes libres)
OCH_3	singulet intense		3,70 forme énolique
H vinyliques	multiplet entre		4,75 et 5,80
H aromatiques	multiplet complexe entre		6,90 et 7,51
H-17 éthylénique	singulet élargi		7,70
N-H indolique	singulet élargi		8,00 (forme énolique)
N-H indolique	singulet élargi		8,10 (forme aldéhydique)
H-17 aldéhyde libre	doublet		9,74 J=3 (2 épimères aldéhydes libres)
H-17 aldéhyde libre	doublet		9,75 J=1 (2 épimères aldéhydes libres)

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 352

pics à m/e 351 (M-1) ; 320 (M-32) ; 251, 184, 170, 169, 156

pic de base, 144.

OXYMERCURATION-DEMERCURATION EN SERIE CORYNANE

68 Méthoxy-19 Corynanthéane

1,6 g (~6 mmoles) de Corynanthéane 13 sont dissous dans 100 ml de méthanol par un léger chauffage ; après refroidissement, on ajoute 0,5 ml (~5 mmoles) d'acide nitrique concentré et 20 ml d'eau. On refroidit à nouveau pour ramener la température au voisinage de 20-23°C. 3,6 g d'acétate de mercure sont ajoutés en plusieurs fois à la solution maintenue sous agitation magnétique. Après 1 h 30 de réaction, on refroidit dans un bac à glace jusqu'à 15°, alcalinise par addition de 18 ml de NaOH 3M, puis réduit par 18 ml de la même solution contenant ½M de $NaBH_4$. On maintient l'agitation pendant 40 mn à 10°C puis dilue au chlorure de méthylène et à l'eau salée. Après 3 mn d'agitation, on filtre sur coton, extrait au chlorure de méthylène, lave 3 fois à l'eau, sèche sur SO_4Na_2 et évapore le solvant sous vide. Le résidu est repris par le minimum de solvant, filtré sur célite pour être débarassé des traces de mercure métallique, puis évaporé à sec. Mélangé à de la silice CC-4 100/200 Mesh, ce résidu brut est chromatographié sur colonne. On obtient :

- 10% de produit de départ élué par le mélange Cl_2CH_2-1% MeOH ;
- 45% constitués par les deux principaux produits de la réaction, dont un épimère (35%) a été obtenu pur 68.

Un échantillon recristallisé pour analyse dans le méthanol présente les caractéristiques physiques suivantes :

F : 151-152° α_D -9° (Cl_3CH c = 1,26%)

Analyse pour $C_{20}H_{28}N_2O$ = 312, 44

	% Calc.	tr.
C	76,88	76,86
H	9,03	8,92
N	8,97	8,99
O	5,12	5,24.

Spectre IR

bandes N-H	3500 et 3200 cm^{-1}
bandes C - O - C	1100 et 1040 cm^{-1}

Spectre RMN

C_{19} - CH_3	doublet	1,10	J=6
O - CH_3	singulet	3,33	
C_{19} - H	doublet de quadruplet	3,93	J_1=6
			J_2=3
H aromatiques	multiplet entre	6,90 et 7,00	
N - H indolique	singulet élargi	7,79	

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 312

pics à m/e 311 (M-1) ; 297 (M-15) ; 283 (M-29) ; 253 (M-59)
pic de base ; 225 (M-87) ; 184, 169, 156.

FORMATION D'ETHERS PYRANIQUES HETEROYOHIMBANES 31a et 31b

a) Réaction dans le méthanol

1,5 g de Corynanthéol 26 (≈ 5 mmoles) sont dissous par un léger chauffage dans 100 ml de méthanol. A la solution redroidie, on ajoute 0,5 ml de NO_3Hc (≈6 mmoles) puis 20 ml d'eau. La température est ramenée à environ 20° par refroidissement dans un bain de glace. On ajoute ensuite 3,19 g d'acétate de mercure (≈10 mmoles) en plusieurs fractions pendant 10 mn en maintenant la solution sous agitation magnétique. Après 1 h 30, le milieu réactionnel est alcalinisé par 18 ml de NaOH 3M et réduit par 18 ml de la même solution contenant ½M de $NaBH_4$. On laisse sous agitation pendant 2 heures à une température voisine de 10°. On dilue au chlorure de méthylène et à l'eau salée et agite pendant 15 mn. On filtre sur célite, distille le solvant et reprend la phase résiduelle à l'eau et extrait trois fois par du chlorure de méthylène. Après lavage à l'eau et séchage sur SO_4Na_2, le solvant est évaporé, laissant un résidu pesant 1,6 g.

31a Méthyl-19β hétéroyohimbane

Par chromatographie sur alumine II-III et élution par le mélange benzène-chlorure de méthylène 4/1, on obtient un dérivé cristallisé dans le méthanol (Rdt = 48%).

Un échantillon purifié pour analyse donne les valeurs suivantes :

F : 236-238° α_D -51° (Cl_3CH c=1,46%)

Analyse pour $C_{29}H_{24}N_2O$: 296,40

	% Cal.	tr.
C	76,99	76,95
H	8,16	8,13
N	9,45	9,47
O	5,40	5,38.

Spectre IR

bandes N-H	à	3410 cm^{-1}
présence des bandes de Bohlmann entre		2900 et 2700 cm^{-1}
bande C-O (éther)	à	1090 et 1035 cm^{-1}.

Spectre RMN

C_{19} - CH_3	doublet	1,19	J=6
C_{19} - H	quadruplet de doublet	3,60	J_1=6, J_2=9,5
- CH_2 - (17)	massif entre	3,85 et 4,1	
H aromatiques	multiplet entre	6,90 et 7,50	
N-H indolique	singulet élargi	7,73.	

Spectre de masse

pic moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 296

pics à m/e 295 (M-1) ; 184, 170, 169, 156.

31b Méthyl-19 α hétéroyohimbane

Les fractions 50-57 de la chromatographie précédente sont constituées par le dérivé 31b (12%), épimère de l'éther 31a. La recristallisation d'un échantillon dans l'acétone permet d'obtenir un produit pur pour analyse ; les constantes physiques sont les suivantes :

F : 253-255° α_D -11,2 (Cl_3CH c=1,54%)

Analyse pour $C_{19}H_{24}ON_2$ = 296,40

	% Calc.	tr.
C	76,99	76,90
H	8,16	8,22
N	9,45	9,48
O	5,40	5,37.

Spectre IR

bandes N-H intense 3250 cm^{-1}

bandes de Bohlmann à 2800, 2760 et 2730 cm^{-1}

bandes C - O -C (éther) fines et intenses à 1090, 1035 et doublet à 960 cm^{-1}.

Spectre RMN

C_{19} - $CH_3\alpha$	doublet	1,18 J=7
- CH_2 - (17)	massif élargi	3,70
C_{19} - $H\beta$	doublet de quadruplet	4,02 $\begin{cases} J_1=7 \\ J_2=3 \end{cases}$
H aromatiques	multiplet entre	6,9 et 7,60
N-H indolique	singulet élargi	8,11.

Spectre de masse

pic moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 296

pics à m/e 295 (M-1) ; 184, 170, 169, 156.

b) Réaction dans l'acide acétique

150 mg de Corynanthéol 26 (0,50 mmole) sont rapidement dissous dans 4 ml d'acide acétique RP. A la solution limpide maintenue sous agitation magnétique, on ajoute en plusieurs fois 319 mg d'acétate de mercure (1 mmole) et laisse à la température du laboratoire pendant 2 heures. Tout en refroidissant dans un bac à glace, on neutralise très lentement par 25 ml de NaOH 3M et réduit le précipité jaune-citron par 10 ml de la même solution de soude contenant ½M de $NaBH_4$. Après une demi-heure d'agitation, on noye dans du chlorure de méthylène, filtre sur coton et lave plusieurs fois à l'eau. On sèche sur SO_4Na_2 et évapore à sec. Le résidu est traité comme à l'accoutumée. 80 mg de dérivé isolé après chromatographie ($\sim$ 50%) et recristallisé dans le méthanol présente les mêmes constantes physiques et caractéristiques spectrales que l'éther 31a précédemment obtenu par cyclisation du Corynanthéol dans le méthanol.

La comparaison des deux échantillons permet de conclure à l'identité entre ces deux dérivés. De façon analogue, il a été possible de mettre en évidence la formation de l'épimère 31b au cours de cette cyclisation en milieu acide acétique.

30a a) Formation d'un cycle E lactonique à partir du Corynanthoate de méthyle 28

1,500 g de Corynanthoate de méthyle 28 (~5 mmoles) sont dissous dans 100 ml de méthanol. On ajoute 0,5 ml d'acide nitrique concentré et 20 ml d'eau. L'agitation magnétique est maintenue pendant 1 h 30 à la température voisine de 25°C. Après le traitement habituel d'alcalinisation et réduction au $NaBH_4$, on ramène très lentement la température au voisinage de 12°C et acidifie jusqu'à pH=6. On dilue au chlorure de méthylene et à l'eau salée, filtre sur coton et évapore le solvant. La phase résiduelle est extraite par le mélange chloroforme-éthanol 85-15 et évaporé à sec sans lavage à l'eau. Après filtration sur célite, on obtient un résidu de 1,400 g.

Un essai de recristallisation dans l'éthanol absolu permet d'isoler 300 mg de cristaux purs. Par chromatographie sur colonne, on ne peut obtenir des eaux-mères que de faibles quantités du produit pur (100 mg), soit un rendement de 30%. Le reste du produit récupéré par élution au méthanol acétique est constitué par l'acide corynanthoïque 27.

Des cristaux ci-dessus, un échantillon a été préparé pour analyse :

F > 280° α_D -131° (pyridine c 1,46%)

Analyse pour $C_{19}H_{22}N_2O_2$ = 310, 16

	% Cal.	tr.
C	73,52	73,28
H	7,14	7,19
N	9,02	8,88
O	10,32	10,43.

Spectre IR

bandes N-H	intense	à	3260 cm^{-1}
bandes de Bohlmann			2810 et 2765 cm^{-1}
bande C=O (lactone)			1710 cm^{-1}.

Spectre RMN (pyridine)

C_{19} - CH_3 β	doublet	1,27 J=6,5
C_{19} - H α	quadruplet de doublet	4,09 $\begin{cases} J_1=9,5 \\ J_2=6,5 \end{cases}$
H aromatiques	multiplet entre	7,10 et 7,80
N-H indolique	singulet élargi	11,33.

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 310
pics à m/e 309 (M-1), 184, 170, 169, 156.

30a b) Formation du cycle E lactonique à partir de l'acide corynanthoïque 27

310 mg d'acide corynanthoïque 27 sont dissous par 20 ml de méthanol. On ajoute 0,2 ml d'acide nitrique concentré (2 mmoles) et 10 ml d'eau. A la solution refroidie, on ajoute 638 mg d'acétate de mercure (2 mmoles) par fractions successives. Au bout du temps de réaction standard, le milieu réactionnel alcalinisé par la soude 3M, réduit par la même solution contenant ½M de $NaBH_4$, est reacidifié jusqu'à pH=6. On extrait, comme précédemment, par le mélange chloroforme-éthanol 85-15. Après recristallisation dans l'éthanol absolu du produit brut de la réaction, on obtient un jet cristallisé de 60 mg. Une nouvelle tentative de purification permet d'obtenir de nouvelles fractions pesant 25 mg, soit un rendement global de l'ordre de 30%.

F > 280°

Les caractéristiques spectrales sont identiques à celles du dérivé 30a obtenu par lactonisation du Corynanthoate de méthyle.

32b et 32c Formation de cycle E pyranoside à partir du Corynanthéal 5

1,8 g d'aldéhyde 5 (~ 6 mmoles) sont dissous par 100 ml de méthanol et 1 ml d'acide nitrique (12 mmoles). On refroidit et ajoute 20 ml d'eau. Après un nouveau refroidissement, on laisse la température se stabiliser au voisinage de 20°C et ajoute, en plusieurs fois, 3,8 g d'acétate de mercure (10 mmoles). L'insoluble jaune cristallin rapidement

formé est laissé sous agitation magnétique pendant 2 heures. Au bout de ce temps, on refroidit dans un bac à glace, alcalinise par 18 ml de NaOH 3M, puis réduit par 18 ml de NaOH 3M contenant ½M de $NaBH_4$. La suspension gris-noire est maintenue sous agitation magnétique pendant 1 heure, puis diluée au chlorure de méthylène. La majeure partie du mercure métallique se sépare ainsi de la phase organique. On filtre sur coton, élimine le méthanol par évaporation sous vide et extrait la phase résiduelle par du chlorure de méthylène. Celui-ci est lavé plusieurs fois à l'eau, séché sur SO_4Na_2 et évaporé. On reprend par le minimum de solvant et, après filtration sur célite et évaporation à sec, on obtient un résidu grisâtre que l'on soumet au fractionnement chromatographique sur colonne de silice CC-4 100/200 Mesh.

Les produits principaux (acétals pyranosides) sont obtenus avec un rendement global de 35%. Les deux épimères constituant le mélange d'acétals existent dans une proportion équivalente et ont été séparés par chromatographie fine sur colonne d'alumine II-III.

32b Désoxy2-6,α-D arabinohexopyranoside de méthyle

Un échantillon de l'épimère (17,5%) isolé des premières fractions chromatographiques et recristallisé dans le mélange acétone-benzène, possède les constantes physiques ci-dessous :

F : 233-235° α_D +32;3 (Cl_3CH c=1,2%)

Analyse pour $C_{20}H_{26}N_2O_2$ = 326,42

	% Cal.	tr.
C	73,59	73,53
H	8,03	8,13
N	8,58	8,57
O	9,80	9,73.

Spectre IR

bande N-H	très intense	3310 cm^{-1}
bandes de Bohlmann		2784, 2730 et 2715 cm^{-1}
bandes C - O - C		1125, 1040 et 970 cm^{-1}.

Spectre RMN

C_{19} - $CH_3\beta$	doublet	1,18 J=6,5
OCH_3	singulet	3,38
C_{19} - Hα	quadruplet de doublet	3,63 $\begin{cases} J_1=9,5 \\ J_2=6,5 \end{cases}$
H-17 éq.	singulet élargi	4,75
H aromatiques	multiplet entre	7 et 7,60
N-H indolique	singulet élargi	7,85.

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 326

pics à m/e 325 (M-1) ; 184, 170, 169, 156.

32c Désoxy2-6,β-D arabinohexopyranoside de méthyle

Un échantillon du 2e épimère (17,5%) recristallisé dans les mêmes conditions que précédemment est décrit par les constantes suivantes :

F : 212-213° α_D -80,5° (Cl_3CH) c=1,26%)

Analyse pour $C_{20}H_{26}N_2O_2$ = 326,42

	% Cal.	tr.
C	73,59	73,31
H	8,03	7,99
N	8,58	8,47
O	9,80	9,53.

Spectre IR

bande N-H	très intense	3310 cm^{-1}
bandes de Bohlmann		2812, 2780 et 2745 cm^{-1}
bandes C - O - C		1073, 1065, 1053 et 993 cm^{-1}.

Spectre RMN

C_{19} - $CH_3\alpha$	doublet	1,26 J=6,5
O - CH_3	singulet	3,50
C_{19} - Hβ	multiplet masqué	3,45
H - 17 ax.	massif assimilable à un quadruplet de doublet	$\begin{cases} J_1=7,5 \\ J_2=2,5 \end{cases}$
H aromatiques	multiplet entre	6,90 et 7,60
N-H indolique	singulet élargi	7,80.

Spectre de masse (voir épimère 32b)

Epimérisation de 32c en 32b

30 mg de l'acétal 32c sont dissous dans 3 ml de méthanol chlorhydrique normale. Après 20 h d'agitation magnétique à la température ambiante, le milieu réactionnel est neutralisé sur résine Amberlite IR-45 OH^-.

Technique

La quantité d'acide en Eq. de la solution normale utilisée est : $\frac{1 \times 3}{1000} = 3.10^{-3}$ Eq., soit 3mEq.

On pèse 6 g de résine que l'on place sur une colonne à chromatographie (2g de résine ⟶ 1mEq.).

1°) on fait passer très lentement une solution de soude 2% (0,5N) ;

2°) on lave jusqu'à neutralité ;

3°) on fait couler du méthanol, puis le résidu à échanger.

Après séparation sur colonne d'alumine II-III du mélange réactionnel, on obtient 20 mg d'acétal 32b (Rt ≃ 70%) dont les caractéristiques spectrales sont superposables à celles du dérivé authentique. On récupère 10 mg d'acétal 32c non transformés.

Réaction de déméthylation des acétals 32b et 32c :

32a Désoxy2-6,β-D arabinohexopyranoside

160 mg d'acétal (17α OCH_3) 32b sont dissous dans 5 ml d'acide acétique et 12 ml d'acide chlorhydrique 2N. L'abondante formation de sel insoluble est laissée sous agitation magnétique pendant 4 h 30 à la température ambiante. A la solution partiellement limpide, on ajoute des glaçons, alcalinise à l'ammoniaque et extrait par du Cl_2CH_2. On lave à l'eau, sèche sur SO_4Na_2 et évapore à sec. Une plaque analytique CCM montre un produit monotache nettement plus polaire que l'acétal initial. On obtient un résidu de 120 mg qui est recristallisé plusieurs fois dans le mélange benzène-acétone.

Un échantillon analytique présente les données physiques suivantes :

F $>185°$ α_D -93° (pyridine c=1,07%)

Analyse pour $C_{19}H_{24}O_2N_2$ = 312,40

	% Cal.	tr.
C	73,04	73,01
H	7,74	7,80
N	8,97	8,81
O	10,24	10,17.

Spectre RMN

C_{19} - $CH_3\beta$	doublet (épi. 17 $OH\beta$) 95%	1,28	J=6
C_{19} - $CH_3\beta$	doublet (épi. 17 $OH\alpha$) 5%	1,25	J=6
C_{19} - $H\alpha$	quadruplet de doublet	4,20	J_1=9, J_2=6
H - 17 ax.	multiplet mal résolu (d)	5,10	J=6
H aromatiques	multiplet complexe entre	7,05-7,80	
H indolique	singulet élargi	11,33	

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 312

pics à m/e 311 (M-1) ; 267 (M-45) ; 184, 170, 169, 156.

Un traitement acide analogue appliqué à l'épimère acétalique 32c (17β OCH_3) donne le même produit déméthylé 32a. Ce résultat confirme bien la stéréochimie établie pour les composés 32b et 32c (épimères en 17).

OXYMERCURATION-DEMERCURATION DE LA DEMETHYLCORYNANTHEINE DANS L'ACIDE ACETIQUE

a) Hémisynthèse de l'Ajmalicine et de l'épi-19 Ajmalicine 4a et 4b

4 g de déméthylcorynanthéine 2 sont dissous par un léger chauffage dans 20 ml d'acide acétique RP. 5,5 g d'acétate de mercure sont ajoutés en plusieurs fois et sous agitation magnétique à la solution placée dans un bain d'huile porté à 70°C pendant 3 heures. On refroidit

dans un bac à glace pendant 15 mn, puis neutralise par addition ménagée de 75 ml de soude 3M. Le milieu réactionnel est dilué avec 30 ml de T.H.F., agité jusqu'à obtention d'une phase homogène puis très lentement réduit par 50 ml d'une solution de soude 3M contenant 1,1 de $NaBH_4$. Après ½ heure d'agitation magnétique, on dilue à nouveau au benzène et extrait après filtration de l'émulsion sur coton. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur SO_4Na_2 et évaporée à sec, laissant un résidu de 4g. Celui-ci est redissous à nouveau dans 20 ml d'acide acétique et traité pendant 5 heures au bain d'huile à 70°C par 5 g d'acétate de mercure. La suite de la manipulation est conduite comme précédemment. On obtient un produit brut pesant 3,80 g dont on sépare les composantes par chromatographie sur colonne d'alumine II-III.

600 mg élués par du benzène pur contiennent de l'Ajmalicine et l'épi-19 Ajmalicine.

4a Ajmalicine (5%)

Une comparaison a pu être effectuée avec un échantillon authentique

F : 254-257° α_D -59° (Cl_3CH c =1,40%)

Litt.* F : 254-256° α_D -60°

Spectre RMN

C_{19} - CH_3 α	doublet	1,16	J=6,5
O - CH_3 ($COOCH_3$)	singulet	3,70	
C_{19} - H β	doublet de quadruplet	4,60	J_1=6,5 ; J_2=3
H aromatiques	multiplet complexe entre	6,96	et 7,50
H - 17 éthylénique	doublet	7,50	J=1
N-H indolique	singulet élargi	8,00.	

4b épi-19 Ajmalicine (10%)

Un échantillon recristallisé dans le mélange benzène-acétone

---

* M. HESSE Indolalkaloide Springer - Verlag Berlin. Göttingen - Heidelberg 1964, page 55.

donne les caractéristiques physiques suivantes :

F : 221° après sublimation α_D +57° (Cl_3CH c=0,8)

Litt. (145) F : 222-223°

Spectre RMN

C_{19} - CH_3 β	doublet	1,31 J = 6,5
O-CH_3 ($COOCH_3$)	singulet	3,69
C_{19} - Hα	quadruplet de doublet	3,80 J_1= 9,5 ; J_2= 6,5
H aromatiques	multiplet complexe	6,95-7,51
H-17 éthylénique	doublet	7,51 J = 1,5
N-H indolique	singulet élargi	8,08.

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 352

pics à m/e 351 (M-1) ; 184, 170, 169, 156.

b) Formation d'un système abeo 18 (17 → 16) Yohimbane 71a

Les fractions 16-48 de la chromatographie précédente sont homogènes en CCM et représentent 35-40% (1,5 g) du rendement global de la réaction.

Un échantillon a été recristallisé dans le méthanol pour la détermination des constantes physiques suivantes :

F : 226-228°C α_D -41° (Cl_3CH c=1,5%)

Analyse pour $C_{21}H_{26}N_2O_3$ = 354,43

	% Cal.	tr.
C	71,57	71,58
H	6,86	6,90
N	7,95	7,90
O	13,62	13,81.

Spectre IR

bande N-H intense à	3362 cm^{-1}
bande C=O ($COOCH_3$) intense	1717 cm^{-1}
bandes C - O - C et C - O	2116 et 1063 cm^{-1}.

Spectre RMN

O - CH_3 ($COOCH_3$)	singulet	3,64
- $\underline{CH_2}$ - OH	système AB ($\frac{J}{\nu_0 \delta} < 1$)	
	δ_A	3,63
	δ_B	3,85
		$J_{AB} = 11$
H aromatiques	multiplet entre	6,93 et 7,53
N-H indolique	singulet élargi	8,25.

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 354

pic à m/e 353 (M-1) ; 323 (M-31) ; 295 (M-59) ; 237 (M-117) ; 223 (M-131) ; 184, 170, 169, 156.

77b Acétyl de déméthylcorynanthéol

Les fractions 59-70 de la chromatographie précédente représentant 1,210 g sont acétylées dans les conditions usuelles (pyridine anhydride acétique). Après chromatographie sur colonne d'alumine II-III, on obtient 500 mg de dérivé pur cristallisé dans le méthanol-chloroforme.

Un échantillon analytique donne :

F : 200-201° α_D -17° (Cl_3CH c=1,50%)

Analyse pour $C_{23}H_{28}O_4N_2$ = 396,47

	% Cal.	tr.
C	69,67	69,37
H	7,12	7,10
N	7,07	7,00
O	16,14	15,85.

Spectre IR

bande N-H	intense et fine	3360 cm^{-1}
bandes C=O (OAc)		1750 cm^{-1}
bandes C=O ($COOCH_3$)		1710 cm^{-1}
bandes C-O		1260, 1233, 1218, 1045 et 938 cm^{-1}.

Spectre RMN

$CH_3 - \underset{\underset{O}{\|}}{C} -$ (OAc)	singulet	2,06
O - CH_3 ($COOCH_3$)	singulet	3,66
- $\underline{CH_2}$ - OAc	système ABM complexe entre	4,05 et 4,75
H vinyliques	multiplet complexe entre	5,10 et 6,00
H aromatiques	multiplet complexe entre	6,90 et 7,53
N-H indolique	singulet élargi	7,10.

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 396

pics à m/e 395 (M-1) ; 251 (M-chaîne) ; 223 (M-chaîne-28) ; 184, 170, 169, 156.

REACTIONS DE CARACTERISATION DES GROUPEMENTS FONCTIONNELS

73 Formation d'un dérivé acide isolé sous forme du sel de potassium

70 mg de 71a sont dissous dans 5 ml de potasse méthanolique N et chauffé à reflux à 130°. Très rapidement (20 mn) la solution, initialement limpide, se charge d'abondant insoluble cristallin que l'on laisse à reflux pendant 1 heure. On refroidit et isole les cristaux blancs formés et rince au méthanol. 60 mg de cristaux ainsi recueillis ont permis d'obtenir les constantes physiques suivantes :

F : 230°C (décomposition)

Spectre IR

bande $C\begin{smallmatrix}O\\O\end{smallmatrix}^{-}K^{+}$ à 1560 cm^{-1}.

Spectre RMN (D_2O + pyridine)

$-\underline{CH_2}-OH$ système AB ($\frac{J}{\nu_0 \delta} < 1$)

δ_A 3,37 $\}$ $J_{AB} = 11$

δ_B 3,65 $\}$

H aromatiques multiplet complexe entre 6,65 et 7,36

N-H indolique (partiellement deutérié) singulet élargi à 8,18.

74 Formation d'un dérivé O-acétylé

354 mg de 71a en solution dans 2 ml de pyridine sont laissés en contact avec 1 ml d'anhydride acétique à la température du laboratoire pendant 18 h. On dilue abondamment à l'eau et extrait au benzène. Après plusieurs lavages à l'eau puis séchage sur SO_4Na_2, le solvant est évaporé, laissant un résidu pesant 328 mg, homogène en CCM. Par recristallisations successives, on obtient un échantillon pour analyse :

F : 250-253° α_D -16° (Cl_3CH c=1,50%)

Analyse pour $C_{23}H_{28}N_2O_2$ = 396,47

	% Cal.	tr.
C	69,67	69,65
H	7,12	7,03
N	7,07	7,12
O	16,14	16,16.

Spectre IR

bande N-H	3200 cm^{-1}
bande C=O (OAc)	1735 cm^{-1}
bandes C-O (OAc)	1230, 1210, 1205 et 1035 cm^{-1}.

Spectre RMN

- $\underset{\underset{O}{\|}}{C}$ - CH_3	singulet	2,05
O - CH_3 ($COOCH_3$)	singulet	3,62
- $\underline{CH_2}$ - OAc	système AB ($\frac{J}{\sqrt{\delta_0 \delta}} < 1$)	
	δ_A	4,09 } J_{AB} = 11
	δ_B	4,56 }
H aromatiques	multiplet complexe entre	6,97 et 7,05
N-H indolique	singulet élargi	8,15

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 396

pics à m/e 395 (M-1) ; 337 (M-59) ; 223 (M-173) ; 184, 170, 169, 156.

75a Réduction de 71a par $LiBH_4$

708 mg de 71a dissous dans 25 ml de T.H.F. fraîchement redistillé sont agités en présence de 350 mg de $LiBH_4$ pendant 48 heures à la température du laboratoire (~ 20°C). On refroidit dans un bac à glace pendant 15 mn puis détruit l'excès d'hydrure par addition ménagée de 7 ml d'acide chlorhydrique 2n. On laisse sous agitation magnétique pendant ½ h et ramène le pH à 10-11 par addition d'ammoniaque. Le produit organique est extrait par du chlorure de méthylène à 15% de méthanol. On sèche sur SO_4Na_2 et évapore à sec. Le résidu brut recristallisé dans le mélange MeOH-Cl_3CH donne un jet de cristaux pesant 390 mg.

Un échantillon est recristallisé dans les mêmes conditions pour analyse.

F : 261-263°C α_D +7° (pyridine c=1,54)

Analyse pour $C_{20}H_{26}N_2O_2$ = 326,42

	% Cal.	tr.
C	73,59	73,49
H	8,03	7,90
N	8,58	8,51
O	9,80	9,90.

Spectre RMN (pyridine)

- $\underline{CH_2}$ - OH système AB ($\frac{J}{\nu_o \delta} < 1$)

  δ_A 3,8 } J_{AB} = 10
  δ_B 4,05 }

- $\underline{CH_2}$ - OH système "AB" ($\frac{J}{\nu_o \delta} \simeq \infty$)

  raie très intense δ_{AB} = 3,96

- OH (hydroxyle) massif disparaîssant par deutériation δ = 5,80

H aromatiques multiplet entre 7,10 et 7,80

N-H indolique singulet élargi 11,53

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 326

pics à m/e 325 (M-1) ; 184, 170, 169.

75b Réduction de 71a par $LiAlD_4$

100 mg de 71a sont dissous dans 15 ml de T.H.F. anhydre fraîchement redistillé. On ajoute 100 mg de $LiAlD_4$ et laisse sous agitation magnétique pendant 3 heures à la température du laboratoire. L'excès d'hydrure est ensuite détruit par addition ménagée d'une quantité juste suffisante d'eau saturée de SO_4Na_2 pour précipiter la lithine. On décante et évapore à sec. Le résidu est repris par du benzène, lavé, séché sur SO_4Na_2 et évaporé. Après chromatographie sur colonne d'alumine d'activité V (alumine II-III désactivée à 6% H_2O), on obtient 40 mg d'un dérivé ayant les caractéristiques spectrales (RMN) suivantes : (spectre dans la pyridine)

- CD_2 - OH (disparition du système AB de $\frac{J}{\nu_0 \delta} < 1$ observé dans le spectre de 75a)
- $\underline{CH_2}$ - OH présence du système "AB" de rapport $\frac{J}{\nu_0 \delta} \simeq \infty$ existant dans le spectre de 75a ;

	raie intense à	3,96
OH (hydroxyle)	massif à	5,70
H aromatiques	multiplet complexe entre	7 et 7,80
N-H indolique	singulet élargi	11,58.

76 Diacétylation du diol 75a

320 mg du diol 75a sont traités par 4 ml de pyridine et 2 ml d'anhydride acétique pendant 18 h. Le procédé habituel d'extraction permet d'isoler 324 mg de dérivé cristallisé dans le méthanol. Par recristallisations successives, on obtient un échantillon pour analyse.

F : 151-153°C $\quad \alpha_D$ + 21° (Cl_3CH c=1,54)

Analyse pour $C_{24}H_{30}N_2O_4$ = 410,50

	% Cal.	tr.
C	70,22	70,20
H	7,37	7,40
N	6,82	6,72
O	15,59	15,68.

Spectre IR

bande N-H fine et très intense	3400 cm^{-1}
bandes de Bohlmann à	2800 et 2750 cm^{-1}
bandes C=O (OAc)	1745 et 1720 cm^{-1}
bandes C-O (OAc)	1270, 1235 et 1040 cm^{-1}.

Spectre RMN

- $\underset{\underset{O}{\|}}{C}$ - CH_3	singulet à	2,00
- $\underset{\underset{O}{\|}}{C}$ - CH_3	singulet à	2,12
-$\underline{CH_2}$ - OAC	système "AB" à $\frac{J}{\nu_0 \delta} \simeq \infty$ raie intense δ =	3,97
- $\underline{CH_2}$ - OAC	système "AB" $\frac{J}{\nu_0 \delta} \sim \infty$ raie intense δ =	4,11

H aromatiques	multiplet complexe entre	6,95 et 7,55
N-H indolique	singulet élargi	8,00

Spectre de masse

ion moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 410

pics à m/e 409 (M-1) ; 367 (M-43) ; 352 (M-58) ; 351 (M-59) ;
184, 170, 169, 156.

x x x
x x x x
x x x

Conclusion

L'utilisation de la Corynanthéine 1, alcaloïde abondant dans les Pseudocinchona africana Aug. Chev. et dans les Corynanthe Yohimbe K. Schum, pour la préparation des dérivés du Yohimbane et de l'hétéro-yohimbane par des méthodes chimiques, a permis de se rendre compte de la possibilité de réalisation du schéma biogénétique proposé par M-M. JANOT et R. GOUTAREL (1).

Dans une première partie, nous avons mis au point la purification de la Corynanthéine, étudié la nature des produits obtenus lors de la saponification de cette substance et amélioré les méthodes de préparation des acides corynanthéiques 20, 21 et du Corynanthéal 5. Nous avons montré que l'acide "gauche" est en réalité un mélange du véritable acide corynanthéique 20 et de deux acides comportant une fonction acétalique. Par décarboxylation, ces derniers conduisent, en milieu acide peu concentré, plus facilement à l'aldéhyde correspondant 5, que l'acide corynanthéique lui-même.

Au cours de la décarboxylation du mélange des trois acides 20, 21a et 21b dans des conditions plus énergiques (100° - 16 h - HCl 0,5N), on observe une réaction de cyclisation du Corynanthéal selon le principe de la réaction de Prins, conduisant aux deux hydroxy-19 décarbométhoxy-16 -yohimbines 22.

L'étude des conditions de cyclisation de différents dérivés de la Corynanthéine, soit par formation d'une liaison C-C, soit par formation d'une liaison C-C, a conduit à la mise au point d'une méthode utilisant le réactif ($Hg(OAc)_2$ - MeOH - H_2O - H^+) et applicable à des alcaloïdes indoliques comportant une fonction azotée basique.

La réaction a été appliquée aux dérivés suivants : 13, 26, 27, 28, 5 et enfin à la déméthylcorynanthéine 2. La stéréosélectivité des réactions conduisant à la formation d'un dérivé oxygéné en 19, cyclisé ou non, a été étudiée. Il a été proposé une interprétation concernant la formation, dans 13 et 26, de deux épimères en 19, alors que dans le cas de 27, 28 et 5, on obtient un seul dérivé comportant le groupement C-19 méthyle β équatorial.

Dans le cas de la déméthylcorynanthéine 2, la réaction conduit au mélange de l'Ajmalicine 4a (5%), de l'épi-19 Ajmalicine 4b (10%) et d'un autre dérivé, plus abondant 71a (40%), dont la structure abeo 18 (17→16) Yohimbane a été établie. L'étude du mécanisme de ces réactions de cyclisation et l'analyse structurale révèlent que ce dernier se forme par une liaison C_{16}-C_{18} mettant en évidence le caractère ambident du groupement CH_3O_2C - CH = CH - OH impliqué dans la structure de la déméthylcorynanthéine 2.

x x x

x x x x

x x x

Bibliographie

1 . M-M. JANOT et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim. 588 (1951).

2 . R-B. WOODWARD, Angew. Chem. 68 13 (1956).

3 . R. GOUTAREL, Thèse de Doctorat ès Sciences PARIS (1954).

4 . E. WENKERT et N-V. BRINGI, J. Amer. Chem. Soc. 81 1474 (1959).

5 . W-P. BLACKSTOCK, R-T. BROWN et G-K. LEE, Chem. Comm. 910 (1971).

6 . Y-K. SAWA et H. MATSUMURA, Tetrahedron 5319 (1969).

7 . A-R. BATTERSBY et R-J. PARRY, Chem. Comm. 30 (1971).

8 . R. THOMAS, Tetrahedron Letters 16 544 (1961).

9 . E. WENKERT, J. Amer. Chem. Soc. 84 98 (1962).

10 . F. PUISIEUX, R. GOUTAREL, M-M. JANOT, A. LE HIR, Compt. Rend. 249 1369 (1959).

11a. F. PUISIEUX, R. GOUTAREL, M-M. JANOT, J. LE MEN et A. LE HIR, Compt. Rend. 250 1285 (1960).

11b. M-M. JANOT, Tetrahedron 113 (1961).

12 . J. LE MEN et W-I. TAYLOR, Experentia 509 (1965).

13 . D. GRÖGER, K. STOLLE et K. MOTHES, Z. Naturforsch 21b 206 (1966).

14 . J-R. MATTOON, Biogenesis of Natural Compounds 2nd Ed., P. Bernfeld Ed. Pergamon Press New-York N-Y p. 1 (1963).

15 . J-P. KUTNEY, J-F. BECK, V-R. NELSON, K-L. STUART et A-K. BOSE, J. Amer. Chem. Soc. 92 2174 (1970).

16a. G. HAHN et WERNER, Ann. Chem. 520 123 (1935).

16b. G. BARGER et C. SCHOLTZ, Helv. Chim. Acta 16 1343 (1933).

17 . A-R. BATTERSBY, Pure and Appl. Chem. 14 117 (1967).

18 . D-H-R. BARTON, G-W. KIRBY, R-H. PRAGER et E-M. WILSON, J. Chem. Soc. 3990 (1965).

19 . E. LEETE, J. Amer. Chem. Soc. 82 6338 (1960).

20a. E. LEETE, A. AHMAD et I. KOMPIS, J. Amer. Chem. Soc. 87 4168 (1965).

20b. E. LEETE, S. GHOSAL et P.N. EDWARDS, J. Amer. Chem. Soc. 84 1068 (1962).

21 . The Alkaloïds, Specialist Periodical Reports Vol. 2 p. 4 (1972).

22 . R. GUARNACCIA et C-J. COSCIA, J.Amer.Chem.Soc. 93 6320 (1971).

23a. A-I. SCOTT, 2nd Symposium on Natural Products Jamaica Jan. (1968).

23b. A-A. QURESHI et A-I. SCOTT, Chem. Comm. 947 (1968).

23c. A-I. SCOTT, Chimia 22 310 (1968).

24 . A-I. SCOTT et A-A. QURESHI, J.Amer.Chem.Soc. 91 5874 (1969).

25 . A-I. SCOTT, Accounts Chem. Res. 151 (1970).

26 . The Alkaloïds, Specialist Periodical Reports Vol. 1 p. 31 (1971).
A-R. BATTERSBY et K-H. GIBSON, Chem. Comm. 902 (1971).

27 . A-I. SCOTT, J.Amer.Chem.Soc. 94 8262 (1972).

28 . A-I. SCOTT et C-C. WEI, J.Amer.Chem. Soc. 94 8263-8267 (1972).

29 . A-R. BATTERSBY, J-C. BYRNE, R-S. KAPIL, J-A. MARTIN, T-G. PAYNE, D. ARIGONI et P. LOEW, Chem. Comm. 951 (1968).

30 . R-T. BROWN, J-S. HILL, G-F. SMITH, K-S-J. STAPLEFORD, J. POISSON, M. MUGUET et N. KUNESH, Chem. Comm. 1475 (1969).

31 . R-T. BROWN, J-S. HILL, G-F. SMITH, K-S-J. STAPLEFORD, Tetrahedron 27 5217 (1971).

32 . R. GOUTAREL, M-M. JANOT, V. PRELOG et W-I. TAYLOR, Helv. Chim. Acta 33 150 (1950).

33 . A-A. QURESHI et A-I. SCOTT, Chem. Comm. 945 (1968) ; ibid. 949

34 . R-T. BROWN, G-N. SMITH et K-S. STAPLEFORD, Tetrahedron Letters 41 4349 (1968).

35 . G-N SMITH, Chem. Comm. 912 (1968).

36 . A-R. BATTERSBY, A-R. BURNETT et P-G. PARSONS, Chem. Comm. 1282 (1968).
A-R. BATTERSBY, A-R. BURNETT, E-S. HALL et P-G. PARSONS, ibid 1582 (1968).

37 . R-T. BROWN et L-R. ROW, Chem. Comm. 453 (1967).

38 . R-T. BROWN, K-V-J. RAO, P-V-S. RAO et L-R. ROW, ibid 350 (1968).

39 . E-E. VAN TAMELEN, V-B. HAARSTAD et R-L. ORVIS, Tetrahedron 24 687 (1968).

40 . Em. PERROT, Compt. Rend. 148 1465 (1909).

41 . Ernest FOURNEAU, Ibid. 148 1770 (1909).

42 . P. KARRER et H. SALOMON, Helv. Chim. Acta 9 1059 (1926).

43 . M. Raymond-HAMET Compt. Rend. 197 860 (1933).

44 . M-M. JANOT et R. GOUTAREL, Compt. Rend. 206 1183 (1938) ; Ibid. Bull. Soc. Chim. 625 (1941) ; ibid. Compt. Rend. 218 852 (1944).

45 . A. CHATTERJEE et P. KARRER, Helv. Chim. Acta 33 802 (1950).

46 . P. KARRER, R. SCHWYZER et A. FLAM, Helv. Chim. Acta 34 993 (1951).

47 . V. PRELOG, M-M. JANOT et R. GOUTAREL, Compt. Rend. 232 1305 (1951) ; M-M. JANOT, R. GOUTAREL, V. PRELOG, Helv. Chim. Acta 34 1207 (1951).

48 . R. GOUTAREL, M-M. JANOT, R. MIRZA et V. PRELOG, Helv. Chim. Acta 36 337 (1953).

49a. M-M. JANOT et R. GOUTAREL, Compt. Rend. 231 152 (1950).

49b. Ibid. XIème Congr. Int. Chem. Pure and Appl. Londres (1947).

50 . T-M. SHARP, J. Chem. Soc. 1353 (1938).

51 . P. KARRER et P. ENSLIN, Helv. Chim. Acta 33 100 (1950).

52a. M-M. JANOT et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim. 509 (1949).

52b. Ibid. Compt. Rend. 229 724 (1949).

53a. M-M. JANOT, R. GOUTAREL, A. LE HIR, G. TSATSA et V. PRELOG, Helv. Chim. Acta 1073 (1955).

53b. J-E. SAXTON, Quart. Rev. 10 108 (1956).

54 . J-A. WEISBACH, J-L. KIRKPATRICK, K-R. WILLIAMS, E-L. ANDERSON, N-C. YIM et B. DOUGLAS, Tetrahedron Letters 39 3457 (1965).

55 . J. GUTZWILLER, G. PIZZOLATO, M. USKOKOVIC, J.Amer.Chem.Soc. 93 5907 (1971).

56 . W-P. BLACKSTOCK, R-T. BROWN et G-K. LEE, Chem. Comm. 910 (1971).

57 . R-Luis AUTREY et P-William SCULLARD, J. Am. Chem. Soc. 90 4917 (1968).

58 . E-E. VAN TAMELEN, J-P. YARDLEY, M. MIYANO et W-B. HINSHAW Jr, J.Amer.Chem.Soc. 91 7349 (1969).

59 . VAN TAMELEN, P-E. ALDRICH et T-J. KATZ, J.Amer.Chem.Soc. 79 6426 (1957).

60 . E. WENKERT, B. WICKBERG et C. LEICHT, Tetrahedron Letters 822 (1961).

61a. L-D. ANTONACCIO, NUNO A. PEREIRA, B. GILBERT, H. VORBRUEGGEN, H. BUDZIKIEWICZ, J-M. WILSON. Lois-J. DURHAM et C. DJERASSI, J. Amer. Chem. Soc. 84 2161 (1962).

61b. J. POISSON, Ann. Chim. t 9 99 (1964).

62 . E-H. INGOLD, J. Chem. Soc. 127 1203 (1925).

63 . W-J. CROXALL et H-J. SCHNEIDER, J.Amer.Chem.Soc. 71 1259 (1949).

64 . W-J. CROXALL et M-F. FEGLEY, J.Amer.Chem.Soc. 71 1261 (1949).

65 . L-M. JACKMAN et R-H. WILEY, J. Chem. Soc. 2881 (1960), ibid. 2886.

66 . J-W. EMSLEY, J. FEENEY et L-H. SUTCLIFFE, High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, vol. II, Pergamon Press. Oxf. Lond. 735 (1966).

67 . W. KLYNE, la Chimie des stéroïdes, Gauthier et Villars Paris 1966 p. 75.

68 . R-R. ARNDT et C. DJERASSI, Experentia 21 566 (1965).

69 . H-Raymond ING et G. CLIFFORD RAISON, J. Chem. Soc. 986 (1939).

70 . B-S. JOSHI, Raymond-HAMET et W-I. TAYLOR, Chem & Ind. 573 (1963).

71 . Hidehiko KANEKO, J. Pharm. Soc. Japan 80 1362 (1960).

72 . J-W. EMSLEY, J. FEENEY et L-H. SUTCLIFFE, High Resolution Magnetic Resonance Spectroscopy, vol. I, Pergamon Press (1965).

73 . C-S. TSAI, Y-T. LIN et E-E. SHARKAWI, J. Org. Chem. 37 35 (1972).

74a. B-R. BROWN, Quart. Rev. Chem. Soc. 5 131 (1951).

74b. F-H. WESTHEIMER, Proc. Chem. Soc. (London) 253 (1963).

75a. N-H. ANDERSEN, HONG-SUN UH, S-E. SMITH et P-G-M. WUTS, J. Chem. Soc. (Chem. Comm.) 956 (1972).

75b. J-A. MARSHALL, N-H. ANDERSEN et P-C. JOHNSON, J. Org. Chem. 35 185 (1970).

76a. D-H-R. BARTON et R-C. COOKSON, Quart. Rev. 10 44 (1968).

76b. G. RATLE, Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris (1970).

77a. H-J. PRINS, Chem. Weekbl. 14 627 (1917) ;
b. ibid. 933 ;
c. J. Chem. Soc. 114 261 (1918) ;
d. ibid. 118 42 (1920) ;
e. Trav. Chim. Pays-Bas 51 469 (1932).

78 . J. MATTI, Bull. Soc. Chim. 51 974 (1932).

79 . C-D. NENITZESCU et V. PRZEMETZKY, B 74 676 (1941).

80 . V. FRANZEN et H. KRAUCH, Chem. Ztg 335 (1955).

81 . G. FODOR, Ö. KOVACS, I. TÖMÖSKÖZI et J. SZILAGYI, Bull. Soc. Chim. 357 (1957).

82 . C-C. PRICE, Reaction at Carbone-carbone Double Bonds, p. 44 Interscience N-Y (1946).

83 . J-W. BAKER, Nature 161 171 (1948).

84 . B-F. 717712 Chem. Zentr. 11 771 (1932).

85 . J-A. MARSHALL, N-H. ANDERSEN, Tetrahedron Letters 1219 (1967).

86a. J-P. DURAND, M. DAVIDSON, M. HELLIN et F. COUSSEMANT, Bull. Soc. Chim. 159 (1971).

86b. C. BOCARD, M. DAVIDSON, M. HELLIN et F. COUSSEMANT, ibid. 163 (1971).

87 . HUANG-MINLON, J.Amer.Chem.Soc. 68 2487 (1946).

88 . E-E. VAN TAMELEN, M. SHAMMA, A-W. BURGSTAHLER, J. WOLINSKY. R. TAMM et P-E. ALDRICH, J. Amer. Chem. Soc. 79 4107 (1957).

89 . W-E. SILBERMANN et T. HENSHALL, J. Amer. Chem. Soc. 79 4107 (1957).

90 . T-M. JACOB et S. DEV, Chem. & Ind. 576 (1956).

91 . M-H. PALMER, Chem. & Ind. 589 (1963).

92a. M. JULIA, Rec. Chem. Prog. 25 1 (1964) ;

92b. M. JULIA, Pure and Appl. Chem. 15 167 (1967).

93 . D-L. STRUBLE, A-L-J. BECKWITH et G-C GREAM, Tetrahedron Letters 34 3701 (1968).

94 . H. PINES, W-C. SIH et D-H. ROSENFELD, J. Org. Chem. 31 2255 (1966).

95 . M-F. ANSELL et M-H. PALMER, Quart. Rev. 211 (1964).

96 . cf R-P. LINSTEAD et C-J. MAY, J. Chem. Soc. 2565 (1927).

97 . G. STORK et A-W. BURGSTAHLER, J.Amer.Chem.Soc. 79 5068 (1955).

98 . J. KLEIN, J. Org. Chem. 1209 (1958) ; ibid. J. Amer. Chem. Soc. 81 3611 (1959).

99 . Communication privée à R. GOUTAREL.

100 . A-M. EL-ABBADY, J.Amer.Chem.Soc. 79 1757 (1957).

101a. W-S. JOHNSON, H-C-E. JOHNSON et J-W. PETERSEN, J. Amer. Chem. Soc. 67 1360 (1945) ;

101b. W-S. JOHNSON, V-L. STROMBERG et J-W. PETERSEN, ibid. 71 1384 (1949).

102 . RIOBE, Compt. Rend. 247 1016 (1958).

103 . R-J. FERRIER et J-M. TEDDER, J. Chem. Soc. 1435 (1957).

104 . J-C. ROSSI, R. GRANGER, J-P. GIRARD et J-P. CHAPAT, Bull. Soc. Chim. 3462 (1972).

105 . A-W. HOFMANN, Chem. Ber. 14 494 et 459 (1881).

106 . M. JULIA, Accounts Chem. Research Vol. 4 386 (1971).

107 . I-K. TABUCHI et R. ODA, Tetrahedron Letters 2487 (1966).

108 . M. JULIA et E. COLOMER, Compt. Rend. 270 1305 (1970).

109 . M. JULIA, J-M. SURZUR, L. KATZ et F. LE GOFFIC, Bull. Soc. Chim. 1116 (1964).

110a. T-T. TCHEN et K. BLOCH, J. Biol. Chem. 226 921 (1957).

110b. J-B. HENDRICKSON, Tetrahedron 7 82 (1959).

111 . J-E. ULERY et J-H. RICHARD, J.Amer.Chem.Soc. 86 3113 (1964).

112 . E-E. VAN TAMELEN, C. PLACEWAY, G-P. SCHIEMENZ et I-G. WRIGHT, J. Amer. Chem. Soc. 91 7359 (1969).

113 . E. WINTERFELDT, A-J. GASKELL, T. KORTH, Hans-E. RADUNZ et M. WALKOWIAK, Chem. Ber. 102 3558 (1969).

114a. Cs. ZSÁNTAY, L. TÖKE et K. HONTI, Tetrahedron Letters 1665 (1965).

114b. Cs. ZSÁNTAY, L. TÖKE et K. HONTI, Ber. 102 3248 (1968).

115 . D-J. GOLDSMITH, J.Amer.Chem.Soc. 84 3913 (1962).

116 . E-E. VAN TAMELEN, A. STORNI, E-J. HESSLER et M. SCHWARTZ, J. Amer. Chem. Soc. 85 3295 (1963).

117 . J-K. KOCHI et P-J. KRUSIC, J.Amer.Chem.Soc. 91 3940 (1969).

118 . M. JULIA et M. MAUMY, Bull. Soc. Chim. 2415 (1969).

119a. J-R. JOHNSON et M-G. VAN CAMPEN Jr, J.Amer.Chem.Soc. 60 121 (1938).

119b. D-T. HURD, J.Amer.Chem.Soc. 70 2053 (1948).

120 . H-C. BROWN, Hydroboration, W-A. Benjamin Inc. New-York 3 (1962).

121 . H-B. HENBEST, Organic Reaction Mecanisms, an Inter. Symp., The Chem. Soc. Burhington House London, W.1 p. 83 (1965).

122 . P-D. BARTLETT, Rec. Chem. Prog. 11 51 (1950).

123 . H. KWART et D-M. HOFMANN, J. Org. Chem. 31 419 (1966).

124 . K-D. BINGHAM, G-D. MEAKINS et G-H. WHITHAM, Chem. Comm. 445 (1966).

125a. J. PACKER et J. VAUGHAN, A Modern Approach to Organic Chemistry, Oxford at the Clarendon Press 65 (1958).

125b. Fieser and Fieser"Reagents for Organic Synthesis".

126 . cf Ref. (125a).

127 . F-W. FOWLER, A. HASSNER et A-L. LOUIS, J.Amer.Chem.Soc. 89 2077 (1967).

128a. J. CHATT, Chem. Rev. 48 7 (1951).

128b. D. SEYFERTH, Organomet. Chem. Rev. 462 (1970).

128c. W. KITCHING Organomet. Chem. Rev. 130 (1968).

129a. H-B. HENBEST et B. NICHOLLS, J. Chem. Soc. 227 (1959).

129b. H-C. BROWN, P-J. GEOGHEGAN Jr, J-T. KUREK, G-J. LYNCH, Organomet. Chem. Synth. 1 7 (1970).

130a. H-C. BROWN et Philip GEOGHEGAN, J. Amer. Chem. Soc. 89 1522 (1967).

130b. J-J. PERIE et A. LATTES, Bull. Soc. Chim. 1978 (1971).

131 . A-V. SEMENOVESKY, V-A, SMITH, V-F. KUCHEROV, Izv. Akad. Nauk. S-S.S.R.Ser. Khim 2155 (1970).

132 . E-E. VAN TAMELEN et M. SHAMMA, J. Amer. Chem. Soc. 76 2315 (1954).

133a. WITKOP et PATRICK, J. Amer. Chem. Soc. 74 3855 (1952).

133b. ibid. Ber. 85 949 (1952).

134 . P. KARRER et P. ENSLIN, Helv. Chem. Acta 32 1390 (1949).

135a. C. MENTZER et Y. BERGUER, Bull. Soc. Chim. 218 (1952).

135b. G. et M. CLERC-BORY, H. PACHECO et C. MENTZER, ibid. 1229 (1955).

136a. F-L. WEISENBORN et P-A. DIASSI, J. Amer. Chem. Soc. 78 2022 (1956).

136b. E. WENKERT et D-K. ROYCHAUDHURI, J. Org. Chem. 1315 (1956).

136c. ibid., J. Amer. Chem. Soc. 80 1613 (1958).

136d. E. WENKERT, B. WICKBERG, J. Amer. Chem. Soc. 84 4914 (1962).

137 . M-M. JANOT, R. GOUTAREL, E-W. WARNHOFF et A. LE HIR, Bull. Soc. Chim. 637 (1961).

138 . H-J. LUCAS, F-R. HEPNER et S. WINSTEIN, J. Amer. Chem. Soc. 61 3102 (1939).

139 . W. SCHOELLER, W. SCHRAUTH et W. ESSERS, Ber. 46 2864 (1913).

140 . G. HUGEL et J. HIBON, Chem. & Ind. n° spécial Fev. 296 (1929).

141 . D-A. SHEARER et G-F. WRIGHT, Canad. J. Chem. 33 1002 (1955).

142 . M. KARPLUS, J. Chem. Phys. 30 11 (1959).

143a. M-M. JANOT, Q. KHUONG-HUU, C. MONNERET, I. KABORE, J. HILDESHEIM, S-D. GERO et R. GOUTAREL, Tetrahedron 1695 (1970).

143b. P-W-K. WOO, H-W. DION et L-F. JOHNSON, J. Amer. Soc. 84 1066 (1962).

144 . C-S. HUDSON, Bur. Stand. Bull. 21 241 (1926).

145 . H-J. MONTEIRO, The Alkaloids Manske vol. XI p. 184 (1968).

146a. R. GOUTAREL et A. LE HIR, Bull. Soc. Chim. 909 (1951).

146b. M. SHAMMA et J. MOSS, J. Amer. Chem. Soc. 85 2507 (1963).

147a. J-G. MILLET et D-E. WIGGINS, Tetrahedron Letters 911 (1971)

147b. H-S. MENBEST et S-J. LOVELL, J. Chem. Soc. 1965 (1957).

148a. J-A. GILPIN et F-W. Mc LAFFERTY, Ann. Chem. 990 (1956).

148b. D-J. Mc ADOO, F-W. Mc LAFFERTY et J-S. SMITH, J. Amer. Chem. Soc. 92 6343 (1970).

148c. J-R. HASS, M-M. BURSEY, D-G-I. KINGSTON et H-P. TANNENBAUM, J. Amer. Chem. Soc. 94 5095 (1972).

149a. H. BUDZIKIEWICZ et C. DJERASSI, J. Amer. Chem. Soc. 84 1450 (1962).

149b. C. DJERASSI, T. GEORGE, N. FINCH, H-F. LODISH, H. BUDZIKIEWICZ et B. GILBERT, J. Amer. Chem. Soc. 84 1499 (1962).

150 . K. BIEMANN, J. Amer. Chem. Soc. 83 4801 (1961).

151a. Pople, Proc. Roy. Soc. A. 239 541-550 (1957).

151b. J-S. WAUGH, Advances in Magnetic Resonance vol. I Acad. Press New-York and London p. 199 (1965).

152 . Mc CONNEL, J. Chem. Phys. 27 226 (1957).

153a. G-F. WRIGHT, J. Amer. Chem. Soc. 57 1993 (1935).

153b. J. ROMEYN et G-F. WRIGHT, ibid. 69 697 (1947).

154 . J. SAND, Ann. Chem. 329 135 (1903).

155 . P. BRANDT et C. BLUM, Acta Chem. Scand. 7 97 (1953).

156 . E-R. ALLEN, J. CARRIDGE, M-M. TRAYLOR et C-F-A. FISHER, J. Phys. Chem. 63 1442 (1959).

157 . M-M. KREEVOY, L-L. SCHALEGER et J-C. WARE, Trans. Faraday Soc. 58 2434 (1962).

158 . H-C. BROWN, M-H. REI et K. LIU, J. Amer. Chem. Soc. 92 1760 (1970).

159 . R-D. BACH et F-H. HENNEIKE, J. Amer. Chem. Soc. 92 5589 (1970).

160a. I. ROBERTS et G-E. KIMBALL, J. Amer. Chem. Soc. 59 947 (1937).

160b. S. WINSTEIN et H-J. LUCAS, ibid. 61 1576 (1939), ibid. 60 836 (1938).

161 . H-S. KLICK, ibid. 67 1125 (1945).

162a. A. HALPERN, Abstract 14.C37 s p. 1371 (1967).

162b. cf Ref. (128b).

163a. M-J-S. DEWAR, Bull. Soc. Chim. 71 C 79 (1951).

163b. M-J-S. DEWAR et R-C. FAHEY, Angew.Chem. 3 245 (1964).

164 . W. SAITO et M. MATSUOA, Chem. Comm. 961 (1962).

165 . W. KITCHING, A-J. SMITH et P-R. WELLS, ibid. 370 (1966).

166 . V-I. SOKOLOV, Y-A. USTYNYUK et O-A. REUTOV, Dokl.Akad. Nauk. S.S.S.R. 173 1103 (1967).

167 . G-A. OLAH, P-R. CLIFFORD, J. Amer. Chem. Soc. 93 1261 (1971).

168 . R-D. BACH et R-F. RICHTER, ibid. 94 4747 (1972).

169 . N. KORNBLUM, R-A. SMILEY, R-K. BLACKWOOD et D-C. IFFLAND, ibid. 77 6269 (1955).

170 . S-A. SHENLEV, Russian Chem. Rev. 39 (10) 844 (1970).

171 . A-N. NESMEYANOV et M-I. KABACHNIK, Zhur. Obshch. Khim. 25 41 (1955).

172 . N. KORNBLUM et A-P. LURIE, J. Amer. Chem. Soc. 81 2705 (1959).

173 . J. MATHIEU, Compt. Rend. t 274 81 (1972).

174 . T. SEVENET, Thèse de Doctorat ès Sciences Paris (1972).

175a. N. KORBLUM, P. BERRIGAN et W-J. LE NOBLE, J. Amer. Chem. Soc. 82 1257 (1960).

175b. ibid. 85 1141 (1963).

176 . K-L. SHEPARD et J-I. STEVENS, J. Chem. Soc. 951 (1971).

177a. R-G. PEARSON et J. SONGSTEAD, J. Amer. Chem. Soc. 89 1827 (1967).

177b. R-G. PEARSON et J. SONGSTEAD, J. Org. Chem. 32 2899 (1967).

177c. R-G. PEARSON, J. Chem. Educ. 45 581 (1968) ; ibid. 643 (1968).

* * * *

* *

*

Service de Reprographie
C . N . R . S .
Gif